REDESIGNING LIFE
How Genome Editing will Transform the World

重新设计生命

基因组编辑技术如何改变世界

[英] 约翰·帕林顿 (John Parrington) ◎著

李雪莹 ◎译



一把拥有魔力的“基因剪刀”

一本破解生命密码的科普著作

中信出版集团



版权信息

书名:重新设计生命：基因组编辑技术如何改变世界

作者:[英]约翰·帕林顿

译者:李雪莹

ISBN:9787508685922

中信出版集团制作发行



序言
基因革命

让我们来想象一下，如果生命像电脑上的文本文件一样容易被编辑、被修改，将会如何？如果可以对生物的遗传密码这儿修修，那儿补补，可以稍微调整和彻底改变它们的特征，将会怎样？我们还可以更进一步，想象一种生命体在化学实验室里产生，它的遗传物质可能是由地球上前所未有的成分组成的。在那样的世界里，微生物可能被改造用于生产新型燃料，牲畜和农作物可能被设计产出更多精瘦肉或更多汁的果实，同时它们还能忍耐极端天气，应对气候变化带来的越来越严苛的要求。如果我们能轻易修改各类物种的基因组，从而产生突变动物作为研究人类疾病的模型，那么医学研究也会发生翻天覆地的变化。

如果基因组真的可以像电脑文件一样被修改，那么医疗将会变得非常不同。人们不必再忍受像囊性纤维化或肌肉萎缩症这类可怕疾病的折磨，因为与这些疾病有关的基因缺陷可以在患病组织中被改正。如果对基因组的修补能够做到既精准又有效，这些疾病可能会成为过去，因为遗传的基因缺陷可以在胚胎时期，甚至在精子或卵子还在父母的生殖腺中时就被改正。当然，这可能会引出对“缺陷”的定义问题。例如，当我们掌握了个体化基因组信息和操控这些信息的能力时，家长会不会叫嚷着要把孩子设计成像C罗一样的球星，像莫扎特一样的钢琴家，像爱因斯坦一样具有科学天赋？如果未来的生命体能够纯粹由人工合成，那是不是意味着有一天我们也会有人造人？

如果遗传修饰变得像复制和粘贴文本文件一样简单，未来将会出现更多麻烦的情况。如何阻止这项技术被用来制造新型致命病毒？人工合成的生命体如果逃出实验室、占领地球该怎么办？如何保证新型的转基因食品，无论动物还是植物，可以放心食用？这样的植物会危害环境吗？转基因动物的权利该如何保障？科学家制造新的突变动物建立人类疾病模型时，我们也会面临这种突变动物的权利问题。这会不会给很多物种带来痛苦和折

磨，包括人类生物学上的近亲——猴子和其他灵长类？如果研究者制造出转基因的灵长类动物来研究人类大脑，会不会带来《人猿星球》（*Planet of the Apes*）那样的结局？这项技术能不能被用来制造灭绝已久的生物，例如猛犸象或霸王龙？

如果修改生命成为日常，有人会对这样的前景兴奋不已，有人则会惶恐不安。虽然这些对未来的设想目前听上去还很像科幻小说，但现在是时候来讨论这些新技术了，因为它们正在努力改变我们操控生命的能力。上述情景确实在一段时间内还只是幻想，但有了这些新技术，特别是一项叫“基因组编辑”[注]的技术和一个叫“合成生物学”的新的分支学科，很多情景可能很快就成为现实了。[注]

当然，如果你觉得操控基因组不是什么新鲜事，那也无可厚非。毕竟，现在各种关于转基因农作物、基因疗法或“定制婴儿”的辩论都以此作为科学基础。事实上，我们从20世纪70年代起就有了在试管里剪切、粘贴基因序列的技术，[注]20世纪80年代已经可以修改像老鼠这样复杂生物的基因组了。[注]但基因组编辑和过去的遗传工程技术相比，它们在应用范围和潜力方面的区别，就像打字机和印刷机的区别，或是汽车和马车的区别。所以，就像加利福尼亚大学伯克利分校教授、基因组编辑工具CRISPR/CAS9的先驱珍妮弗·杜德娜（Jennifer Doudna）所说：“基因组编辑技术赋予科学家一种空前的能力。现在我们有了操控基因组的‘分子手术刀’，而过去的技术却像一把大锤。”[注]这其中的原因，就是本书将要详解的话题。

科学的革命

遗传工程技术最惊人的一点可能是它的发展速度。[注]虽然基因组编辑是刚出炉的新技术，却已经在很多方面被引进、被应用，这样的节奏让很多科学家始料未及。正因如此，《科学》（*Science*）杂志把CRISPR/CAS9选为2015年“生命科学突破奖”，超越了飞掠冥王星和发现新的人类祖先两大事件。[注]“我们都惊叹这项技术起飞得太快了，”杜德娜说，“对CRISPR的潜力感到激动的人真的太多了。”[注]这项技术之所以会对生物医学产生重要影响，是因为这种新发现的修改基因组的方法可以应用于各类物种，从简单的细菌到哺乳动物——不仅仅是老鼠，还有像猪和猴这样的大型动物都适用。同时，基因组编辑能够从遗传上改变农业生产中重要的动植物，这种能力似乎注定会对食品生产产生巨大影响。

尽管令人激动，基因组编辑这项新技术也在不断产生争议，其原因恰恰在

于它与以前的遗传工程技术相比，准确性和功效都大大提高了。争议的产生不只是因为它有可能影响转基因作物和动物疾病模型这些已经饱受争议的领域，更是因为基因组编辑同样可以用于影响人类细胞。2015年11月，这项技术被用来治疗一名患有恶性小儿白血病的婴儿，产生了被医生们称为“近乎奇迹”的恢复效果。更有争议的是，基因组编辑技术已被用来修改人类胚胎的基因组，这是史无前例的。虽然研究人员尚未计划将这些胚胎植入女性子宫，但已经引起了一些科学家的反对。他们呼吁禁止此类研究，认为它“太危险，在伦理上不可接受”。

关于基因组编辑技术潜在的应用范围，威斯康星大学麦迪逊分校从事此项技术研究的达斯廷·鲁宾斯坦（Dustin Rubinstein）认为：“它真的会赋予我们更多创造力……我们可以跳入沙坑、修建城堡，可以更好地掌控建出的东西。唯一的限制就是想象力。”然而，正如珍妮弗·杜德娜指出：“伟大的事情可以通过科技的力量来实现，但有些事情是人们不希望看到的。大部分公众还不了解将要发生的事情。”既然大规模的科学革命将要来临，公众的意见可能会影响基因组编辑技术被使用的方式，那么这种缺乏了解的情况一定是需要被改正的。不过，参与讨论需要正确理解其中的科学道理和这项技术与遗传工程技术的区别。正是这一点激发了本书的完成。

生物科技领域还有其他重要的进步正在发生，如光遗传学这一新兴领域。光遗传学技术利用激光激活或抑制小鼠大脑内的神经细胞，使科学家能够更好地理解大脑如何工作，也可以用它来控制小鼠的行为。这个方法正在神经科学领域引发一场革命，因为它能够揭示特定的神经细胞是如何参与复杂的大脑功能运转的，比如学习、记忆、疼痛和喜悦。“光遗传学不会是昙花一现，”圣路易斯华盛顿大学的神经科学家罗伯特·盖罗（Robert Gereau）认为，“它让我们有能力完成以前无法实现的实验，科学中像这样真正改变‘游戏规则’的技术寥寥无几。”此外，科学家正在研究其他操纵神经细胞活动的技术，比如利用电磁和超声波。另外，光遗传学技术最近也被应用于其他细胞类型，比如心肌细胞和分泌胰岛素的胰腺细胞。

我们再来关注干细胞技术的发展。研发具有“多能”潜力的干细胞是生物医药的一个重大增长领域。所谓“多能”，是产生身体内任意细胞类型的能力。多能干细胞可以从人类胚胎细胞中培养产生。这种手段引发了一些争议，但在最近的实验中，普通的人类表皮细胞被成功转变为多能干细胞了。最令人吃惊的是，多能干细胞被证明能够自己组织成像器官一

样的结构，比如肠、胰脏、肝脏、眼睛甚至大脑。这项技术目前主要被用于进一步研究大脑的功能或者器官的发育过程，但它直接进入临床应用的潜力是巨大的。无论是为了科研，还是为了实现更换患病的或衰老的心脏、肝脏或胰脏等器官，体外培养人体器官的技术本身也正因基因组编辑技术的进步而不断发展，因为后者使得人们能够调节基因的活动。

合成生物学是重新设计生命更激进的一步。它已经成功创造出第一个人工合成细菌基因组和酵母人工染色体，而此类研究的长远目标是用这些人工搭建的结构作为起点，实现对基因组更彻底的改变，甚至比基因组编辑能实现的还要多。同时，还有一些合成生物学家在寻求改变DNA（脱氧核糖核酸）及其编码的蛋白质的结构。在未来，合成生物学可能会使从根本上重新设计细菌成为可能，使细菌发挥重要的实用功能，如生产燃料或食物、检测人体内的毒素，或者作为建筑材料。如果把合成生物学应用于更复杂的生物，有一天可能会创造出完全抗病毒的动植物。

然而，这些令人激动的科学进步提出了严肃的伦理问题，人们不应该回避这些问题。比如，在农业上，我们如何保证基因组编辑技术被用来使世界上大多数人获益，而不是仅仅增加企业的利润？在生物医学中，基因组编辑技术会刷新我们对疾病的认识并为治疗带来革新，但存在哪些风险？尤其存在争议的是使用基因组编辑对人类胚胎进行遗传修饰的可能性，比如用于治疗疾病。其中风险之一就是，这样的胚胎修饰会不会最终给一个新生命带来其他的遗传变化，比如容貌、才能或者性格上的改变？光遗传学正在揭示关于大脑工作的新信息，但会不会有一天被用作控制思想的工具？合成生物学可能会制造出具有各种实用价值的新的生命体，但我们怎么能确定这些新的生命体不会占领地球、带来灾难？

以上即是本书的主题。现在，我们要后退一步，在第一章中思考一个问题：虽然基因组编辑和其他转化生命的科技听上去很新奇，但会不会人类拥有修改生命的能力并不是一件新鲜事呢？

---

1. Genes and human disease, World Health Organization, ＜http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html＞ (2016).

2. Genome editing, Science Media Centre, ＜http://www.sciencemediacentre.org/genome-editing/＞ (2015).

3. Quaglia, d., synthetic biology: the dawn of a new era, Huffington Po, ＜http://www.huffingtonpost.com/daniela-quaglia/synthetic-biology-the-

daw_b_7990020.html> (2015).

4. The biotech revolution, ABC Science, <http://www.abc.net.au/science/features/biotech/1970.htm> (2004).

5. 1982: the transgenic mouse, University of Washington, <http://www.washington.edu/research/pathbreakers/1982b.html> (1996).

6. Loria, K., the genetic technology that's going to change everything is at a critical turning point, Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/how-crispr-couldchange-the-world-2015-8> (2015).

7. Baker, M., Gene editing at CRIsPR speed. Nature Biotechnology 32: 309–12 (2014).

8. Mcnutt, M., Breakthrough to genome editing. Science 350: 1445 (2015).

9. Lewis, t., scientists may soon be able to 'cut and paste' dnA to cure deadly diseases and design perfect babies, Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/howcrispr-will-revolutionize-biology-2015-10?r=Us&IR=t> (2015).

10. Macrae, F., our little miracle! Baby girl battling leukaemia saved by 'revolutionary'cell treatment, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/health/article-3305603/World-baby-girl-battling-leukaemia-saved-miracle-treatment-Geneticallymodified-cells-hunt-kill-disease-transform-cancer-care.html> (2015)

11. Whipple, t., GM embryo brings designer babies a step closer, The Times, <http://www.thetimes.co.uk/tto/science/article4420692.ece> (2015).

12. Johnston, M. and Loria, K., this is the game-changing technology that was used to genetically modify a human embryo, Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/how-to-genetically-edit-a-human-embryo-2015-8> (2015).

13. Deisseroth, K., optogenetics: controlling the brain with light [extended version],Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/optogeneticscontrolling/> (2010).

14. Sutherland, s., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionary neuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

15. Gorman, C., What's next for stem cells and regenerative medicine?, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/regenerative-medicine-whats next-stem-cells/> (2013).

16. Yee, J., turning somatic cells into pluripotent stem cells. Nature Education 3: 25 (2010).

17. McGowan, K., scientists make progress in growing organs from stem cells, Discover Magazine, <http://discovermagazine.com/2014/jan-feb/05-stem-cell-future> (2014).

18. Yong, E., synthetic yeast chromosome, <-The Scientist, http://www.thescientist.com/?articles.view/articleno/39573/title/synthetic-Yeast-Chromosome/> (2014).

19. Fecht, s., XnA: synthetic dnA that can evolve, Popular Mechanics, <http://www.popularmechanics.com/science/health/a7636/xna-synthetic-dna-that-canevolve-8210483/> (2012).



第一章 自然产生的突变体

很多人对遗传工程心存疑虑，因为我们总是以骇人听闻的方式在媒体上遇到它：巨型三文鱼、夜光的猫、奶中能产蛛丝的山羊……[注]但在本书中，我想把遗传工程作为一种重要的工具，一种用来理解生命并为了人类的利益而操控生命的工具。我们将看到一些对这项技术或诡异或奇妙的用法。我希望能够证明，这样的新兴力量不应该只让科学家感兴趣，而是每个人都应该了解，因为它很快就会影响我们所有人。这不过是又一次发展了一个人类的专属能力——能够有意识地改变世界。这种能力基于两个关键的人类特征：一是制造和使用工具的能力，二是使我们知道如何使用工具的自我意识。[注]

现在有些人可能会反驳说，科学家在试管里操控基因或是创造转基因动植物与史前时代的穴居者用木棍或削尖的石头削梨大不相同，但人类操控基因组真的是全新的现象吗？当然，如果我们只考虑对遗传物质直接修饰的话，情况确实如此，而使用的工具是在20世纪70年代首次出现的，这个话题我们将在第二章讨论。但是，对基因组间接操控是人类已经从事上千年的事情了。长久以来，我们或是通过驯化各种动物使它们为我们提供食物、衣服和运输工具，或是为了获得食物而种植各类植物，甚至在我们以养宠物的方式表达对动物伙伴的喜爱时，其基因组的改变已经悄然发生。

我们驯化其他生物的方式是通过获取野生物种，然后改变它们的大小、样貌、行为和其他特征，但归根结底是通过改变它们的基因。虽然我们完成驯化时对遗传物质的基础一无所知，但基因组学的发展使我们可以找出1.2万年前改变人类社会的农业革命带来了什么样的遗传改变，我们还可以精确掌握这些改变在分子细节上的变化。[注]这些遗传改变来自人类在众多野外变种动植物里做出的特定选择。在这个过程中，人类从野草中创造出水稻和小麦，从野猪身上创造出家猪。虽说农业革命是这些遗传改变

的主要驱动力，但不是人类第一次改变其他物种的基因组。要说第一次，必须追溯到更早，在人类还以狩猎为生、以部落生活为主的时候，人类便得到了一种特别的野生物种，它不仅改变了人类狩猎的能力，也演化成人类忠诚的伴侣，直至今日仍是如此。说到这里，你可能已经猜到了，没错，就是狗。

从狼到狗

最近，我在网上看到一张图片，一只狗倚在沙发上，下面的文字是“我们曾经是狼，粗野、机警、谨慎、狡猾，然后……我们注意到你们有沙发”。在家具历史方面，这张图片可不算严谨，除非铺了毛皮的洞穴也能算作沙发。不过，其他信息还算准确：它正确地把狼称为狗的祖先，并注意到从机警的野生动物转变为今天懒洋洋的宠物的进程中伴随的行为改变。我们知道狗从狼演化而来已经很久了。现代科学能让我们知道这次演化如何发生、何时发生，也为我们揭示了什么样的分子变化使我们的犬科伙伴变成今天这个样子。

如果我们想知道狼是在史前时代的哪个时间点首次被驯化，一种方法是通过考古学的考察。人们已经发现古代人类埋葬的狼骨骼，而这些骨骼已经表现出狗的特征，包括更小的体型和更短的颌骨。另一种方法是把狼的基因组与狗的基因组进行比较。随着时间的推移，基因组中会积累DNA的随机突变，这些突变可以作为“分子钟”来估计物种存在的时间。通过对现存人类遗传信息的对比，我们已经拼凑出人类演化的时间线和地理线，表明现代人类是在距今20万～15万年前的东非首次演化出来。类似的遗传学研究显示，狗起源于东南亚，作为人类社会的一员，狗至少已经存在3.3万年了。，而且，瑞典国立自然博物馆的洛夫·达伦（Love Dalen）及其同事对在西伯利亚北部的泰梅尔半岛发现的狼骨头进行DNA分析，经过放射性碳素断代测定，这根骨头有3.5万年的历史。DNA分析表明，这匹狼已经具有一些与狗相关的遗传变化。根据达伦的研究，这意味着两种可能：要么狗这个驯化的物种在此时已经产生，要么当时的狼分成了两支，一支是狼，一支则是狗的野生祖先，而这种野生祖先早已经灭绝了。达伦说：“最简单的解释是，狗是在古代的狼分成两支时被驯化产生的。”

野生的狼变成人类忠诚的伙伴，关于这个进化过程究竟是如何开始的，还有些争论。一种说法是，人和狼最初是在狩猎时开始接触的。这两个物种都倾向群体狩猎，虽然他们有可能在追逐同一个猎物时相遇，但更有可能的是，狼有时候会追逐人，人也会追捕狼。也许某一次，一只小狼崽在觅

食时与狼群走散了，或者狼群中其余的狼被人类杀光了，一个猎人就把这只小狼崽带回了家。在拉迪亚德·吉卜林（Rudyard Kipling）的《丛林故事》（*The Jungle Book*）中，走失的孩子毛克利（Mowgli）就是被狼养大的。[注]与之相反，在我们现在设想的这个故事中，狼崽在人类社会中长大了。狼崽成年以后，最终可能会因为对人类具有攻击性而不能留在聚居地。然而，假设这样的情形连续发生在数只性情不同的狼身上，渐渐地，通过自然选择，最适应人类社会的狼就会留在聚居地，与住在那里的同样被驯服的动物繁衍后代。

另一种说法，如果你马上要吃饭的话，最好不要细想。因为这种说法认为，人类和狼最初的亲密接触是因为狼喜欢吃聚居地居民扔掉的垃圾，[注]包括囤积在聚居地周边的人类粪便。[注]虽然口味不佳，但因为这样，那些比较温顺、最不怕人的狼就最有可能吃到这些垃圾。最终，人类与它们产生了互动，被驯服的狼便融入聚居地的生活中。

不管是哪种说法，如果要说得通，前提肯定是我们的祖先意识到犬科伙伴的某种价值，而狼的狩猎技能可能是尤为关键的理由。然后，在自然选择的作用下，用狼或狗狩猎的人类部落更有可能存活下来，因为他们带肉回家的概率更高。尼加拉瓜的一些部落直至今天都用狗来搜寻猎物，而北极地区的传统驼鹿猎人在带狗狩猎时能多带回56%的猎物。[注]

狩猎不仅保证了人类和被驯服的狼之间建立感情，这样跨物种的合作还有助于选择最适合这项工作的狼，甚至可能反向选择能最好地与狼助手合作的人类。宾夕法尼亚州立大学的帕特·希普曼（Pat Shipman）认为，与狼合作可能导致人类演化出新的特征，例如人类的眼睛有白色的巩膜、带色的虹膜和黑色的瞳孔，但其他的灵长类都只有深色的巩膜。考虑到狼的眼睛也有白色巩膜，希普曼认为，人类演化出这个特征是为了辅助我们与犬科伙伴进行交流。如果人或动物的眼睛有白色巩膜的话，判断他们在盯着什么就容易多了。希普曼论述道，这种演化可能也有助于人与人之间的交流，因为“它提供了非常有用的非语言交流形式，对早期的狩猎者会有极大的帮助。他们可以无声却有效地进行沟通”。[注]

希普曼相信人与狼建立的这个新同盟十分重要，甚至可能是尼安德特人消失的一个关键因素。尼安德特人的灭绝发生在三万至四万年前。对这场人类灭绝的解释众说纷纭，从气候变化的影响、人类大屠杀，到尼安德特人和现代人类之间争夺稀缺资源的战争——现代人类技高一筹，最终赢得了这场战争。希普曼倾向最后一种说法，但有个小小的修正，那就是驯服的狼在这场斗争中给予了现代人类优势。“早期的狗可能会追踪、骚扰鹿或野牛等动物，一直折腾到它们筋疲力尽为止，”她说，“人类再用矛或弓箭

猎杀这些动物。这意味着狗不需要接近这些被逼入绝境的动物来猎杀它们，而这一般是狩猎中最危险的时刻。同时，人类不需要在追踪和消耗猎物体力上花费精力。”虽然这样的推测可以启发我们的思考，但除非现在有一台可以重回史前时代的机器，否则很难证实。然而，基因组分析正以更高的准确性为我们揭示在狼演化成狗的过程中发生了怎样的分子变化。

基因组分析表明，狗这个物种的形成是一种叫幼态持续过程的产物，而它对人类进化可能也很关键。幼态持续指的是物种在演化过程中把幼年的特征保留至成年的现象。成年人类有很多外在特征，如又平又宽的脸、没有体毛、头身比例较大，这些都与幼年而非成年的猿类相近。这种放慢了的发育过程对人类进化至关重要，因为它给予了我们更强的学习能力。最近的研究表明，狗的基因组中有一些促进幼态持续的遗传改变，使得成年的狗也保留了学习兴趣，这种兴趣在成年狼中是没有的。学习兴趣帮助狗掌握了追踪、取回猎物这类重要的技能。学习兴趣的保留还让它们喜欢学习和表演一些小花招，增加它们作为宠物的魅力。重点是，虽然狗在与同类玩耍时经常争抢一些物品，但当玩伴是人类时，它们一般情况下更愿意协作。这可能对狗与主人建立亲密关系有所帮助。

狗的另外一个重要特点是它的食性很广。瑞典乌普萨拉大学的谢斯廷·林德布拉德–托赫（Kerstin Lindblad–Toh）通过遗传学分析发现，狗的一些能够辅助消化淀粉的基因与狼的基因有所不同。所以，虽然宠物狗们喜爱牛排，但它们对着米饭和土豆狼吞虎咽时也很开心。这种改变可能对狗的驯化很重要，意味着它们可以吃人类不吃或吃剩的食物，也更容易适应与人类共同生活。显然，在从狼到狗的演化中发生了很多复杂的变化，既有行为上的，也有身体上的。然而，英国野生动物信托基金的首席执行官、保护生物学家彼得·史密斯（Peter Smith）说：“人和狼（现在是狗）之间有着很密切的联系，这种联系已经存在了上万年，这正是我们喜爱狗的原因。我们从原始社会发展到现代社会，狗是这个过程中的一部分。”

猫科闯入者

虽然狗是人类最古老的朋友，但猫可是与它们争夺人类宠爱的劲敌。猫是当今世界上最受欢迎的宠物，与狗的数量比大约是3：1。猫如此受欢迎，想必与它们比狗拥有更强的自理能力有关：猫几乎不需要训练便会自我梳洗，就算把猫留在家中不管，它们也不会渴望主人的怀抱，但（一般

情况下）它们还是会在我们到家时欢天喜地地出来迎接。

猫和狗的行为差异，部分源于它们祖先物种的区别，也就是野猫和狼在生物学上的差异，但也反映出这两个物种是以截然不同的方式进入我们的生活继而发生演化的。人类与狗共同生活了至少三万年，而基因组分析表明猫在1万～1.2万年前才加入人类家庭。猫的来临与农业革命有着明确的关系。在农业革命时期，人们首次开始种植谷物，然后才产生囤积粮食的需求。

人类开始囤积粮食，使得他们可以开始群居生活，城市的诞生也随之而来，但也引来了老鼠。当时，以这些鼠类为食的野猫大显身手，帮助新兴城市的市民保卫粮食，所以人们才热烈欢迎野猫进入自己的居住地。公认的农业发明者纳图夫人（Natufians）似乎是第一个用这种方式吸引野生阿拉伯猫进入人类生活的人。后来，猫还在古埃及获得了非常重要的地位，被当作神来膜拜。

早期城市中的野猫对人类来说可能更像今天城市里的狐狸。它们适应了人类的环境，却保留了基本的野性。但是，野猫抓老鼠的本能加上后续的演化，使得它被人类家庭慢慢接纳。最近，对家猫与野猫基因组的分析对猫的演化过程提出了一些极为有趣的见解。分析表明，与野猫相比，家猫在控制争斗行为、形成记忆以及在从恐惧和奖赏的刺激中学习的能力上有所改变。根据英国布里斯托大学的人类动物学家约翰·布拉德肖（John Bradshaw）的研究，这些遗传改变“赋予了家猫与人类社交的能力，但如果它们在出生10周时还没有遇到过人类，它们也能像野猫一样‘野’”。像狗一样，这些猫科朋友也拥有更广的食谱，而不是非吃肉不可。它们也可以吃些残羹冷炙，更容易适应家养生活。因此，家猫与它们野外的表亲相比拥有更长的肠道，辅助消化植物性脂肪的基因也有更强的活性。

不过，在其他方面，家猫与野猫的相似度要比狗与狼的相似度高得多。用布拉德肖的话说，现在的家猫有“三只爪子深深扎在野外”。也许是因为它们演化得更晚吧，但这也说明了一个事实：虽然早期的猫由于抓老鼠的技能为人类所用，但人类可能不曾像选择狗在狩猎中的有用技能一样对猫的技能进行人工选择。也许这可以解释家猫为什么可亲可疏、可动可静，因为它们与野猫更相近。

驯服地球

在远古时期，猫保护我们的粮仓，而粮仓里的粮食自然是来自植物。农业

革命的一个重要特点就是首次在固定地点栽培野生植物物种。人类并不是唯一一种会种植其他物种的生物，某些种类的蚂蚁、甲虫和白蚁会“种植”真菌，但人类种植农作物的规模之大、种类之多，在生物界是独一无二的。更重要的是，就像人类发明的其他科技一样，农业也在不断革新。所以，从第一次栽培野生植物开始，人类就开始对这些植物的特定性状进行选择，区别于野生物种的农作物物种的演化也就此开始了。

通过基因组分析，现在我们逐渐开始理解像水稻、玉米、小麦这些作为主食的农作物的演化有什么样的分子基础。其实，所有这些谷物都是“草”的变种，它们在遗传学上的相似度比外表看上去高多了。这些不同种类的植物都由人工选择产生，而它们作为粮食的属性却大不相同。不同人群会根据自身喜好选择相同植物的不同性状，所以世界上有些地方的人喜欢吃长粒的大米，而另一些地方的人则喜欢吃短粒、有黏性的大米。

有时候人们培育一种植物时，着重选择的性状会随着时间而发生变化。最早种植生菜的是古埃及人，他们是为了用生菜籽榨油。那时的生菜没有叶球，对大叶片的选择是后来的事情了。还有十字花科的卷心菜最早因为毒性太强，只能作为药物少量食用。经历了选择性的培育，卷心菜才没有毒性，我们今天才能毫发无损地食用它。像这样在对同一种植物的选择过程中，人们心仪的植物性状发生了变化，为分析农作物的基因组带来了挑战，因为在一种植物的历史中，人工选择的倾向性如果前后矛盾，遗传学分析的难度就会增加。

在研究农作物特定性状的遗传基础时，基因组分析得出了关于驯化的分子机制更普遍的结论。现在我们知道，所有被驯化的植物都经历了一种叫作“驯化综合征”的演化过程，而这个过程使植物更容易长成庄稼。例如，水稻的驯化综合征包括停止落粒（即稻粒在收获前不会从主茎秆上掉落）、种子变大以及所有种子同时发芽，这样就可以同时收获。其他谷物的演化也发现了相似的特点。

当然，农业不只与植物有关。被人类饲养用于食用的牲畜和禽类，如猪、羊、牛和鸡，它们的基因组现在都已经完成测序，在条件允许的情况下，正在被用来与其野生祖先的基因组进行比较。家猪有一个非常明显的特点：它的体长要比野猪长很多。通过对比家猪和野猪的基因组，哥本哈根大学的梅雷特·弗雷德霍尔姆（Merete Fredholm）及其同事发现了这个非常明显的遗传变化。猪的体长较长对农民来说是个优点，因为这意味着每头猪可以产出更多肉。“我们发现有一些遗传变异可以使猪长得更

长，”弗雷德霍尔姆说，“起初这种变异在猪身上很罕见，但今天，几乎所有的家猪都经历了这种变异。”[注]其中一个突变使家猪的脊椎数比野猪的脊椎数要多一些。

你可能会以为，驯化像猪这样产肉的动物，可能只会改变被食用的动物的基因组。但最新研究发现，在早期养猪的人身上也发生了一些有趣的遗传变异。曼彻斯特大学马修·科布（Matthew Cobb）等科学家研究编码嗅觉受体[注]的基因时，发现有一种OR7D4基因使我们能够闻到一种叫雄烯酮的气味，而这种物质是公猪产生的性激素，也存在猪肉之中。他们发现，OR7D4基因在不同人群中有所不同，[注]而且拥有不同程度OR7D4基因变异的人，对雄烯酮的反应也不一样——有人觉得臭，有人觉得甜，还有人根本闻不到。然而，这些人在世界各地的分布非常有意思。“我们发现，能闻到雄烯酮气味的、OR7D4基因变异的人主要集中在非洲，而非洲是所有人类起源的地方，”科布说，“在欧洲和亚洲，由于DNA的改变，多数人闻不到这种味道。”[注]但是，欧洲和亚洲正是猪首次被驯化的地区，科布认为这不是巧合，他说：“我们的假说是，这种突变让人类在吃猪肉的时候不会感到恶心，从而帮助人类存活下来。”[注]

获取肉类可能是驯化动物的主要原因，但绝不是唯一原因。我们的祖先繁育了绵羊和山羊来获取羊毛，繁育牛和马用于运输，而基因组分析也同样在为这些过程提供新的启示。比如，对克什米尔山羊的基因组分析表明，克什米尔山羊的编码角蛋白[注]的基因和调节毛发生长的基因与其他山羊品种的稍有不同，这就解释了它们尤为浓密、细软的羊毛。[注]同时，通过研究不同品种的马的基因组，剑桥大学的薇拉·瓦尔穆特（Vera Warmuth）及其同事发现，大约6 000年前，野马在欧亚大草原的西部首次被驯化，也就是今天的乌克兰和西哈萨克斯坦州。英国约克大学的迈克尔·霍夫瑞特（Michael Hofrieter）认为，通过这种方法揭示马被驯化的时间和地点，可以使我们从中了解得更多，而不只是动物的历史。“马的驯化极大地改变了人类文化，”他说，“它改变了战争，改变了交通。”研究马的历史可以让我们知道关于人类历史的很多事情。”[注]

现在，不仅是被驯化的牲畜的基因组在接受严格审查，导致疾病的微生物也是如此。这些研究证明了关于某些疾病的传播形成已久的假说。其中一个假说是，大多数人类的致病菌源于牲畜。也正因如此，加利福尼亚大学洛杉矶分校的贾里德·戴蒙德（Jared Diamond）才说，农业革命是“人类种族历史上最大的错误”。[注]之所以会认为大多数人类疾病是农业发展的副作用，是因为人们观察到天花与牛痘、麻疹与牛瘟等人畜疾病的相似

性。当然，对比感染人类和牲畜的微生物基因组的研究结果也支持这个说法的准确性。虽然农业总体来说是一件幸事，但在这个层面，它也是一个诅咒。注

不过，最近的研究发现了有趣的例外：似乎人类才是致病菌的源头。例如，人和牛都会得肺结核。很长时间以来，我们都认为这种病是由牛传到人，但最新的基因组学研究表明，其实是人类先被这种细菌感染，然后传染给牛。注另外一个公认的假说是，我们从猪身上感染了绦虫，因为人吃了没熟的、携带绦虫的猪肉，但遗传学分析表明，绦虫也是人类先传染牲畜的。注

诸多新品种

驯化动物的另一个重要原因，是为了审美。一只在猫狗大赛上获奖的动物显然既可以是宠物，又可以是展品。事实上，系谱育种注是新近出现的。许多我们现在常见的狗的品种，其实产生于不到200年前的维多利亚时代。注工业革命驱动了现代资本主义的崛起，也第一次产生了有钱、有闲、可以纵情玩乐的中产阶级。注他们玩乐的方式之一，就是繁育不同品种的狗、猫、鸽子甚至老鼠，然后进行表演和展示。这场育种竞赛完全被当时的审美观驱使，在短时间内创造出约400个品种的狗，它们的大小、体态、长相各不相同，从小巧的吉娃娃到强壮的大丹犬，应有尽有。注

对系谱育种的研究在生命科学领域具有重要地位，比如它启发了查尔斯·达尔文提出以自然选择为中心的演化论。注对于达尔文后来的成就，“小猎犬号”的确功不可没，因为它带着达尔文看到很多动物和植物的自然变异。注但是，同样重要的灵感来源，是达尔文对英国的“鸽友”所繁育的众多鸽子品种的观察。那些鸽子证明了人工选择能迅速改变鸽子的大小、模样和体态。鸽友们选育的对象之一是“羽冠”，即鸽子颈部的羽毛。家鸽的羽冠是向上长的，而野鸽的羽冠是向下长的。注美国犹他大学的迈克尔·夏皮罗（Michael Shapiro）专门研究羽冠形成的遗传学，他描述了不同的羽冠种类。“有的羽冠是小小的、凸起的，”他说，“而有的就像头后长了个壳。最夸张的羽冠就像伊丽莎白圈注那么大。”注达尔文对鸽子的研究始于1855年3月，他养鸽子本来只是为了收集关于驯化物种变异的数据的，“不是用来玩儿的”。注可是，同年11月，他在给要来拜访的地质

学家查尔斯·莱尔（Charles Lyell）的信中写道：“我要给你看我的鸽子！在我看来，养鸽子是人类最大的乐趣了！”[注]达尔文就这样陷入英国19世纪中叶这股流行的浪潮中去了。养鸽子太受欢迎，甚至跨越了阶级，从矿工、纺织工人到维多利亚女王，都是热情的参与者。

惠特韦尔·埃尔温（Whitwell Elwin）曾经审阅达尔文未发表的手稿，上面详细记载了他关于演化的想法。埃尔温全盘否定了达尔文的成果，把它称作“疯狂又愚蠢的想象……作为提纲太啰唆，作为完整的讨论又远远不够”。[注]然而，他对讲述鸽子的那一节大加赞赏，并建议达尔文扔掉主要章节，写本书专门讨论鸽子。“所有人都对鸽子感兴趣，”埃尔温写道，“这样的书将会让全国每家杂志社都撰文评论，很快就会家喻户晓。”[注]幸运的是，达尔文和出版社忽略了这条建议，所以我们现在才能读到《物种起源》（*The Origin of Species*），而不是《鸽子小书》。不管怎样，达尔文对人工繁育的各种各样的鸽子的观察，是他的理论形成的关键一环。这使他意识到，这样的选择也会在大自然中发生：当种群中存在对稀缺资源的竞争，那些能够在竞争中繁盛的变种更有可能存活下来、繁衍后代，而后代又会继承他们的性状。[注]

最近，对系谱育种的研究以另一种方式发挥了重要作用，那就是为人类疾病的遗传基础提供新的认识。既然宠物与我们同吃同住（不过现在人们都买宠物的专用食品了），它们身处的环境比起其他哺乳动物与人类更为接近。最重要的是，这些数目庞大的猫狗品种不仅在大小、体态和行为上有所区别，对一些疾病的易感程度也不一样。[注]现在，通过研究不同猫狗品种的基因组，我们可以找出产生不同易感程度的分子基础，这对于兽医学乃至人类医学都十分重要。

嗜睡症是一种大脑功能失调的症状，它会使人不合时宜地突然入睡，具有潜在的致命危险，例如在开车时如果突然发作，后果不堪设想。嗜睡症在杜宾犬身上很常见，通过对杜宾犬的基因组分析，人们找到了与此相关的基因，它能够调节大脑对一种叫作下丘脑分泌素的神经递质的吸收。[注]随后对人类嗜睡症病人的脑脊液的分析表明，他们的确缺乏这种物质。研究下丘脑分泌素如何影响睡眠，可能帮我们找到防治嗜睡症的方法，或者反过来成为治疗失眠的手段。同时，密苏里大学的莱斯莉·莱昂斯（Leslie Lyons）领导的小组通过一项研究发现，导致老年肾功能衰竭的重要原因之一的多囊肾与人和猫共有的基因突变有关。[注]此外，因为某些品种的猫易患2型糖尿病、哮喘和其他与人类类似的病症，人们也开始在猫的身上寻找与这些疾病相关的基因。

在研究不同品系间自发的突变时，也发现了一些与体型有关的基因。侏儒症是腊肠犬、京巴犬、巴吉度猎犬等品种的典型特征。在这些品种的狗身上，一个编码成纤维细胞生长因子的基因发生了突变，顾名思义，这个基因与生长有关。另外一个基因则编码骨形态发生蛋白，这个基因的突变导致牧羊犬头骨形状的变化，使其吻部比扁脸的斗牛犬要长得多。理解骨形态发生蛋白如何行使这个功能，可以进一步认识人类头骨和脸部形态异常的分子基础。

对宠物的一些怪异行为的研究，可以为理解人类心理疾病带来启发。例如，杜宾犬容易出现一种强迫行为，一连几个小时追赶自己的尾巴，或者吮着玩具或爪子不放，以致影响了睡眠或进食。这种犬类的强迫行为被认为与人类的强迫症类似。边境牧羊犬有时会对强噪声做出过激反应，很像患有焦虑症的人。虽然这些怪异行为一般只在固定品种的狗身上出现，但有时狗也会表现出与其品种不符的行为。马萨诸塞大学的科学家开展了一项叫“达尔文之狗”的新研究，尝试找出这些行为性状的遗传基础。纽约州水牛城的米兰达·沃克曼（Mliranda Workman）让她的狗参与了这项研究，因为她想知道为什么她的荷兰牧羊犬雅典娜作为一种护卫犬如此友好，而舍洛克，她的杰克罗素□犬，则比大多数□犬更加敏感、害羞。“我这两只狗与它们品种的典型特征不符，”她说，“是因为生活的环境，还是它们本身就与众不同？找到其中的原因肯定很有趣。”

自然产生的突变体

虽然从生物医学角度研究猫和狗自发的基因突变还算新奇，但在实验室里研究其他物种的基因突变其实有一段历史了。事实上，遗传学从19世纪末创立以来，就与突变体研究紧密联系在一起。对一般人来说，突变体这个词可能会让人想起拥有超能力的大眼怪、蜘蛛侠和绿巨人浩克。其实，在科学术语中，突变体指的仅仅是因DNA改变而产生新性状的生物。突变是DNA受到环境中辐射或化学损伤的自然结果，也会在DNA复制过程中产生。

1953年，沃森（Watson）和克里克（Crick）发现了著名的DNA双螺旋结构，这个重要的发现也直接揭示了这个“生命的分子”自我复制的方式。当双螺旋的两条链解开时，核苷酸作为DNA分子的基本组成单位，在DNA聚合酶的作用下组装成新链，也就是原链的镜像拷贝（见图1–1）。

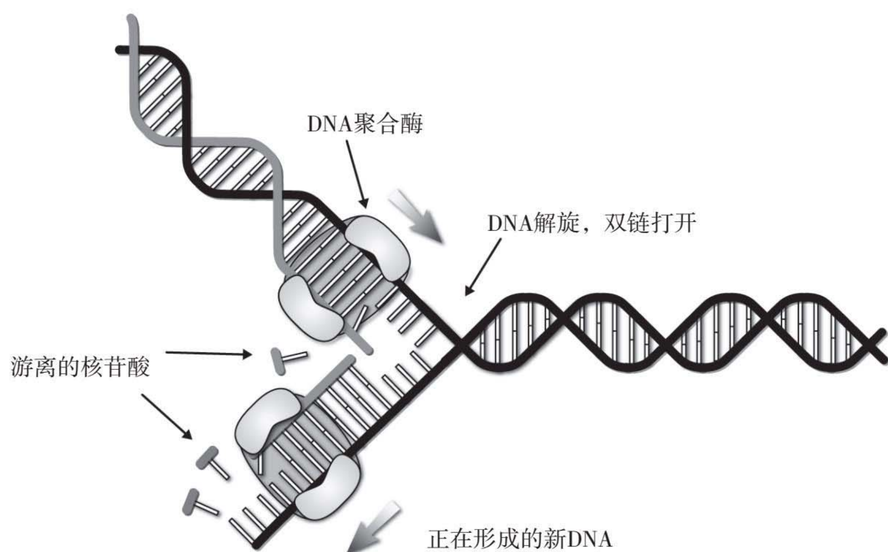


图1–1 DNA复制过程

DNA复制的过程高度精确，但偶尔也会出错。为了对抗突变——不论因为辐射、化学损伤还是复制过程的突变，从细菌到人类的各种生物都会采用多种机制修复DNA。DNA的修复非常重要，缺失这种机制会导致不幸的遗传病。着色性干皮症患者的DNA极易被阳光中的紫外线损伤，[注]即使是短暂地暴露在阳光下，他们的皮肤也会长出水泡，患皮肤癌的风险也会大大增加。还有一种DNA修复机制的缺陷会导致科凯恩氏综合征，从而引起早衰。[注]乳腺癌1号基因（BRCA1）和乳腺癌2号基因（BRCA2）也是参与DNA修复过程的基因，它们的突变很可能会导致乳腺癌和卵巢癌。一个著名的例子是安吉丽娜·朱莉曾宣布接受乳腺切除术和双侧卵巢输卵管切除术。她的母亲和阿姨携带乳腺癌1号基因突变，分别因为卵巢癌与乳腺癌不幸离世，而安吉丽娜·朱莉也遗传了这个基因突变。[注]虽然这些基因参与的是同一个细胞过程，但它们的突变所导致的结果各不相同，这反映出不同种类的DNA修复机制在身体不同部位的重要程度不同。

基因突变之所以会致癌，是因为DNA的改变可能会导致调节细胞生长和分裂的蛋白质的异常，从而引起肿瘤生长。其实，肿瘤的出现需要在一个细胞的基因组中同时发生多处突变，也就是为什么我们得癌症的概率会随年龄增大而增长，因为我们体内的突变随着时间在不断积累。[注]但是，如果突变发生在精子或卵子的DNA中，对特定癌症的易感性就可能会遗传给下一代。这就是安吉丽娜·朱莉的情况。她遗传了乳腺癌1号基因的突变，

如果不做乳腺切除术，她在70岁前有65% ～ 87%的概率罹患乳腺癌，而大多数女性的患病概率只有12.5%。事实上，我们每个人的基因组都可能携带大量有害突变，除了癌症，还可能会导致囊性纤维化等严重疾病。之所以这些突变一般不会引起疾病，是因为每个基因我们都有双份，一般情况下，我们只要有一份功能正常的基因就可以避免诱发疾病了。

虽然很多人都知道疾病和基因突变之间的关系，但没有意识到，如果没有突变，人类及地球上其他物种都不会存在。其中的道理，还要回到达尔文的自然选择学说。达尔文曾提出，演化的发生是由于种群中某些个体更适应在特定环境下存活、繁殖。我们现在知道，这些个体差异就是来自DNA中的突变，而自然选择保证了这些提高个体存活率的突变传遍整个种群，最终形成新的物种。

生命的模型

达尔文从未发现遗传的物质基础。这项工作留给了神父格雷戈尔·孟德尔（Gregor Mendel），19世纪60年代，他通过研究豌豆，首次提出生物的可遗传特性是通过离散的“因子”传递的，也就是我们今天所说的基因。孟德尔证明，像紫花或白花、长茎或短茎这些豌豆的性状，其遗传规律可以被分为两类：显性遗传和隐性遗传。显性遗传指的是，只要一份变异的基因就可以产生性状，而有表型的亲本会把这个性状传给一半的后代；隐性遗传意味着，需要两份变异的基因才能产生性状，所以两个无表型的亲本有1/4的概率产生有表型的后代（见图1–2）。孟德尔的理论是对达尔文理论的重要补充，它为物种的变异和变异在代际间的传递提供了物质基础。然而，这项发现曾被科学界长期忽略，达尔文在世时对它一无所知，其他科学家也未加重视。直到1900年，孟德尔的理论才被重新发现，达尔文和孟德尔的成果被结合成一个完整的遗传与演化的理论。

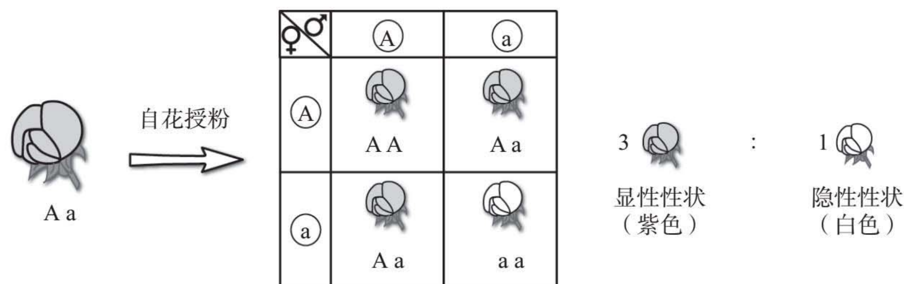


图**1–2** 孟德尔的豌豆花中隐性和显性的性状

然而，此时距离人们意识到基因由DNA组成，还要再等上大约半个世纪。1944年，纽约洛克菲勒大学的奥斯瓦尔德·艾弗里（Oswald Avery）发现DNA是遗传物质。1953年，剑桥大学的沃森和克里克发现DNA的双螺旋结构。不仅DNA分子的复制机制得以揭晓，随后的研究还发现了DNA如何编码蛋白质。然而，在这些理论被发现之前，20世纪初，哥伦比亚大学的托马斯·亨特·摩尔根（Thomas Hunt Morgan）就认识到突变体可以作为一种研究基因物质基础的工具，因为人们可以研究这些异常的性状是如何遗传的，并发现与其相关的基因。

一开始摩尔根以小鼠作为研究对象，但很快就换成果蝇，因为他意识到果蝇能够快速繁殖、产生大量后代，所以有更高的概率发现稀有的突变体。通过耐心识别和描述这些突变体，摩尔根的团队在动物中证实了孟德尔的发现。他们还发现了新的遗传定律，如导致果蝇白眼的突变（正常的果蝇是红眼）一般只存在雄性的基因中，这种与性别连锁的现象让他们意识到相关基因一定在X染色体上，这解释了为什么像血友病一般只有男性患病。血友病是一种隐性遗传病，有两条X染色体的女性一般会受到保护，因为两条染色体同时携带患病突变的概率较低。

自发突变的研究虽然成就显著，但果蝇遗传学真正蓬勃壮大，是在曾属于摩尔根团队的赫尔曼·穆勒（Hermann Muller）发现显著提高突变率的方法之后。穆勒身高还不到一米六，这与他一生的影响力不成正比。他给这个世界带来很多启发，也带来同等程度的激愤。因为穆勒对社会主义与对科学同样热忱，他似乎相信布尔什维克应该是，呃，拒绝合作的。这种态度给他带来了一生的麻烦。穆勒在摩尔根实验室工作时曾做出重要贡献，比如他发现一个基因的突变可以改变另一个基因的表达，暗示着基因之间的相互作用。但是，穆勒觉得摩尔根没有在论文中充分承认他的贡献，便转去得克萨斯大学建立自己的实验室。在那里，他发现X射线的辐射可以极大地提高果蝇后代中突变体的数量。曾在得克萨斯大学读研究生的詹姆斯·克罗（James Crow）说："不出几个月，穆勒找到的突变基因就比当时所有果蝇实验室发现过的突变基因的总和还要多。"克罗后来成为威斯康星大学麦迪逊分校的教授。这项发现产生于20世纪20年代中期，就在威廉·伦琴（William Röntgen）发现X射线30年之后。

不幸的是，穆勒的社会主义观点与当局发生了冲突。他在大学帮助出版宣传共产主义的报纸，受到美国联邦调查局的追查。1932年，穆勒搬到苏联，以为那里会是他的精神归属地，却发现在斯大林的控制下的俄罗斯，

个人自由和学术自由都受到了极大约束。到1937年他离开俄罗斯时，他的很多学生和同事都“失踪”或被送到西伯利亚了。在那个国家，传统遗传学越来越被认为是“资产阶级伪科学”，穆勒还算走运，没有遭到那样的命运。

虽然经历了种种麻烦，最高的荣誉还是到来了。1945年，穆勒获得了诺贝尔奖。获得这个奖项不仅代表着学术界认可穆勒在基础科学领域做出的重要发现，还反映出学术界更清醒地意识到辐射对于人类基因的危害。注居里夫人悲剧性的早逝就是一个真实的例子，她与丈夫皮埃尔分离出自然界中的放射性元素钋和镭。注在描述研究生活时，居里夫人写道：“我们的乐趣之一就是在晚上去实验室，四周是装有产物的瓶子和胶囊，它们的剪影发出微弱的光……发光的试管就像圣诞节的彩灯。”注居里夫人没有意识到辐射所带来的健康风险，并为此付出了严重代价。她得了再生障碍性贫血，一种由她工作中大剂量的辐射直接导致的血液癌症，并最终在1934年夺去她的生命。注后来，辐射对人类灾难性的危害被以更大的规模证实了，就在穆勒获得诺贝尔奖的那年，美国空军对日本广岛和长崎投放了原子弹。注

摩尔根、穆勒以及其他研究果蝇的科研人员为实验遗传学建立了基础。直至今日，果蝇在生物医学研究中仍极其重要。通过研究果蝇胚胎发育，人们发现了很多对人类生命过程极为重要的基因，其中最有名的是“同源基因”，它们在果蝇和人类中具有调控身体的形态发育的作用。注此外，我们从果蝇研究中也了解了很多调节大脑和神经系统发育和功能的基因。注事实上，2015年8月的一项研究证明了果蝇的重要性。在这项研究中，人们监测了果蝇幼虫整个中央神经系统的活动，这是历史上首次在如此复杂的生物中做到这一点。注这项研究由弗吉尼亚州阿什伯恩的霍华德·休斯医学研究所的菲利普·凯勒（Philipp Keller）及其同事完成，并采用了一种叫单层光显微技术的新手段。这项技术用激光从两侧照亮标本，两架照相机一前一后拍照记录影像。科研人员对幼虫的神经细胞进行了遗传改造（使用的是我们第三章将要谈到的技术）让这些神经细胞在放电的时候发出荧光。凯勒说：“通过同时记录神经系统的不同区域，我们可以看到大脑如何控制行为，从而建立模型来理解大脑是如何工作的。”注这种技术手段让人们能够研究大脑和神经如何共同运作、产生行为，也许这可以为治疗脊髓损伤的病人提供新思路。

新奇的小鼠

果蝇加深了我们对于很多基础生命过程的理解，但科学家最终还是需要一种哺乳动物作为研究人类健康和疾病的“模型”，毕竟人类是哺乳动物。在这方面，小鼠是人们的最爱。除了繁殖周期短、体积小的优点之外，小鼠能被建立为模式生物还要感谢19世纪以培育“新奇”小鼠为乐的风潮。那时产生了很多不同皮毛颜色和特征的小鼠，也就是科学家们需要的自然产生的突变体。孟德尔是首次研究小鼠皮毛颜色遗传问题的人，他就在自己的住处繁育小鼠。可是，当地的沙夫戈奇主教对于一名曾经宣誓守贞的神父竟然鼓励甚至观看啮齿动物的性交大为恼火，命令孟德尔“停止对这些臭烘烘的生物的工作”。于是，孟德尔才换成栽培豌豆，还评论说，真庆幸主教“不懂植物也会性交”。所以我们才看到是豌豆，而不是小鼠，成为遗传学的第一种模式生物。

而遗传学家在20世纪早期真正开始研究小鼠的时候，得到了一位叫阿比·莱思罗普（Abbie Lathrop）女士的极大帮助。她最早是一名老师，后来因为慢性病放弃了这份职业，但没有阻止她开始新的职业生涯——繁育新奇的小鼠。结果，她繁育的小鼠让“鼠友”和科学家产生了极大的兴趣。这项事业大获成功，莱思罗普拥有的小鼠甚至一度超过11 000只。她用燕麦和饼干喂养它们，每月竟然消耗1.5吨燕麦和12桶饼干。她还雇用当地的小孩子来清理鼠笼，每小时7美分。但最重要的是，莱思罗普对每个小鼠品种都有详细记录。事实证明，这些记录对想要研究小鼠某些有意思的性状遗传方式的科学家来说非常有用。

有一次，莱思罗普注意到有些品种的小鼠非常容易发生皮肤病变。她把样本送给几位科学家，想知道这些病变的来源。其中一位来自宾夕法尼亚大学的科学家利奥·洛布（Leo Loeb）诊断出这些病变是恶性肿瘤。莱思罗普和洛布便对癌症易感性遗传基础的共同兴趣促成了他们宝贵的合作。其中的一项重要发现是，摘除易患乳腺癌的小鼠的卵巢可以降低乳腺癌的发病率，这项发现后来对人类乳腺癌的治疗有重要意义。还有一种治疗方法就是用抗癌药他莫昔芬来阻断卵巢所分泌的雌激素的作用。莱思罗普的小鼠太重要了，所以在她1918年去世时，克拉伦斯·利特尔（Clarence Little）在缅因州巴尔港建立了一个小鼠繁育和研究机构来保存她繁育的小鼠品种，虽然他曾友善地把莱思罗普描述为“天才宠物店店主”。这个研究机构就是现在的美国杰克逊实验室，直至今日都是世界上最大的近交系小鼠的供应处。

提高异常性

虽然科学家从自然产生的小鼠品种中获得许多知识，但大自然有时也需要帮手，就像穆勒在果蝇实验中做的那样。不过，虽然人们在1923年就发现了X射线可以在小鼠中诱导突变，但如果想使用这种方法诱发大量突变，再试图解出这些突变的遗传基础，在当时需要很多艰巨的细节性工作。[注]最近，使用人工诱变在小鼠中产生突变的这类研究又有了新的活力，因为科研人员已经测出了小鼠基因组的序列，所以识别突变体的遗传基础更加容易了。在新方法中，科研人员使用的不是X射线，而是化学诱变剂乙基亚硝基脲。[注]用乙基亚硝基脲处理雄性小鼠，然后让它与雌性交配，就可以产生很多突变的后代。这些后代要接受一系列检查，看看是否存在某方面的异常：称重、测量、照X光检查骨骼，还有血液的化学成分分析。另外，检查还包括是否存在视力、听力和行为上的异常。

耳聋就是从这种方法中格外受益的研究领域之一。在英国，大约每6个人中就有一个人有某种听觉缺陷，大多数都是70岁以上的人，而且这个比例还在增长，[注]美国也有类似的情况。[注]通过鉴定未能对声音刺激做出反应的小鼠和平衡能力有问题的小鼠（平衡能力可能与耳聋相关），伦敦大学国王学院的卡伦·斯蒂尔（Karen Steel）找到了很多与耳聋相关的基因。斯蒂尔把寻找与每种缺陷有关的基因比喻为解谜。“在开始研究其中的遗传奥秘之前，你完全不知道可能的机制是什么，”她说，“所以，有点儿像拆包裹的感觉，里面的东西在你面前逐渐展开。”[注]据她所说，“研究这些突变体可以教给我们很多事情。首先，我们发现的很多基因以前从未被认为与耳聋有关；其次，有多种多样的机制可以导致听觉问题”。[注]研究表明，有的遗传缺陷会导致婴儿出生时就丧失听力，而有的会使人在出生多年后逐渐丧失听力。研究与耳聋相关的基因可能会让我们更好地理解这些基因所调控的分子机制，希望可以带来治疗先天性和渐进性听力丧失的新药。[注]

虽然对突变小鼠的研究被证明对生物医学有很大贡献，但也提出了有关动物权益的重要问题，因为基因缺陷有一定的可能性会带来病痛和苦难。但出人意料的是，事实上很多突变对小鼠身体的影响十分轻微，这可能是因为在胚胎发育的过程中，胚胎通过促进或抑制其他基因的活性，补偿了突变基因的缺陷。[注]但也不全是如此，有一种自然产生的耳聋突变体叫whirler（中文意为“旋转”），这个名字就是因为突变小鼠快速旋转和甩头的行为。这种奇怪的行为是由于一个参与形成内耳中耳蜗纤毛的基因有缺陷。[注]因为这些纤毛在听觉和平衡中起到重要作用，对这个突变体的研究为听力和平衡能力的研究提供了重要的启示。

另外一种自然突变的小鼠会过度进食、严重肥胖并患有糖尿病，这是因为一个编码“瘦素”的基因有缺陷。瘦素通过向大脑发送吃饱的信号来调节食欲，注通过研究这个突变体，我们可以发现进一步理解和发现治疗肥胖症与糖尿病的新方法。虽然现在都在呼吁减少食量、多运动，但这两种疾病在很多国家已经变成流行病了。注如果有人为这些明显不正常的突变小鼠感到担忧，也是可以理解的，但重要的是科学家要能向人们解释这些突变体研究将给人类健康带来的好处，为突变体在生物医学研究中的使用进行辩护。

总会有些人从根本上反对任何动物实验，不管它能给医学带来多少好处。其他人可能会看到这些研究的潜在价值，但还是会对培育带有异常特征的哺乳动物感到不适。我们绝不应该对这种不适置之不理，认为它无关紧要或者不够理性，因为它是基于一种“希望其他物种也能被有尊严地对待”的合理愿望。故意使用辐射或化学试剂来产生突变体，也会重新唤起已经存在了几个世纪的对人类“扮演上帝”这一危险行为的忧虑。这些问题对于所谓的“转基因”生物而言也很重要。在这些生物中，人们不依赖自然、辐射或化学试剂来诱变它们的遗传物质，而是有意识地直接操控基因的分子基础——DNA。虽然我们现在有了全基因组序列，鉴定自发产生或者用乙基亚硝基脲诱变的基因突变已经容易一些了，但把缺陷定位到基因组中的确切位置还是需要一番工夫。另外，通过化学试剂或辐射产生突变基本上是在碰运气，不一定能取得想要的结果。正因如此，科学家们找到了直接修改生物基因组的方法。我们现在看看他们最早是如何实现这一点的，这样的科技对人类社会有怎样的潜力，它会引出怎样的伦理问题。

---

1. 嗅觉受体，是感受外界环境中气味分子的一种蛋白质。——编者注
2. 角蛋白，是皮肤、指甲、毛发的主要蛋白质之一。——编者注
3. 系谱育种，是在杂交植物和动物时使用有系谱信息的个体进行培育的育种方法。系谱就像人的家谱，一般包括上一代乃至上几代的信息，育种时根据这些信息和每一代的性状进行人工选择。——译者注
4. 伊丽莎白圈，是宠物得病或手术之后戴在颈部、避免其咬破伤口的保护罩。——译者注
5. 表型，指能将生物体分类成独立类群的一系列特征。——编者注
6. 亲本，杂交亲本的简称，一般指动植物杂交时所选用的雌雄性个体。——编者注
7. 布尔什维克英文为bolshie，意为拒绝合作。——译者注

8. Moss, L., 12 bizarre examples of genetic engineering, Mother Nature Network, <http://www.mnn.com/green-tech/research-innovations/photos/12-bizarre-examples-ofgenetic-engineering/mad-science> (2015).
9. Parrington, J., The Deeper Genome (oxford University Press, 2015), pp. 166–80.
10. The development of agriculture, National Geographic, <https://genographic.national geographic.com/development-of-agriculture/> (2016).
11. We were wolves, once, Pin it, <https://www.pinterest.com/pin/476466835552028679/>(2015).
12. Melina, R., How did dogs get to be dogs?, Live Science, <http://www.livescience.com/8405-dogs-dogs.html> (2010).
13. University of Cambridge, new research confirms 'out of Africa' theory of human evlution, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/05/070509161829.htm> (2007).
14. Yong, E., origin of domestic dogs, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/38279/title/origin-of-domestic-dogs/> (2013).
15. Dog has been man's best friend for 33,000 years, dnA study finds,The Telegraph,<http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/12052798/dog-hasbeen-mans-best-friend-for-33000-years-dnA-study-finds.html> (2015)
16. Ghosh, P., dnA hints at earlier dog evolution, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-32691843> (2015).
17. Underwood, F. A. and Radcliffe, J., Mowgli's brothers,Kipling Society, <http://www.kiplingsociety.co.uk/rg_mowglibros1.htm> (2008).
18. Hare, B. and Woods, V., opinion: we didn't domesticate dogs. they domesticated us, National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/2013/03/130302dog-domestic-evolution-science-wolf-wolves-human/> (2013).
19. Chaika, E. o., Evolution of wolf to dog, Elaine Ostrach Chaika,

<http://elainechaika.com/2013/01/mainstream-scholars-specializing-in.html> (2013).

20. Hare, B. and Woods, V., opinion: we didn't domesticate dogs. they domesticated us, National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/2013/03/130302dog-domestic-evolution-science-wolf-wolves-human/> (2013).

21. McKie, R., How hunting with wolves helped humans outsmart the neanderthals,The Guardian, <https://www.theguardian.com/science/2015/mar/01/hunting-withwolves-humans-conquered-the-world-neanderthal-evolution> (2015).

22. McKie, R., How hunting with wolves helped humans outsmart the neanderthals,The Guardian, <https://www.theguardian.com/science/2015/mar/01/hunting-withwolves-humans-conquered-the-world-neanderthal-evolution> (2015).

23. Choi, C. Q., Being more infantile may have led to bigger brains, Scientific America,<https://www.scientificamerican.com/article/being-more-infantile/> (2009)

24. Bradshaw, J. W., Pullen, A. J. and Rooney, n., Why do adult dogs 'play'? Behavioural Processes 110: 82–7 (2015).

25. Callaway, E., dog's dinner was key to domestication, Nature News, <http://www.nature.com/news/dog-s-dinner-was-key-to-domestication-1.12280> (2013).

26. Teh, B., scientists discover the ancestor of modern dogs and wolves, Regal Tribune,<http://www.regaltribune.com/scientists-discover-the-ancestor-of-modern-dogsand-wolves/21032/> (2015).

27. Bradshaw, J., dogs we understand; cats are mysterious, even though they are the most popular pet, Washington Post, <http://www.washingtonpost.com/national/health-science/dogs-we-understand-cats-are-mysterious-even-though-they-arethe-most-popular-pet/2013/10/14/2c59c6b0-26ca-11e3-ad0d-b7c8d2a594b9_story.html> (2013).

28. Empson, M., Land and Labour: Marxism, Ecology and Human History

(Bookmarks, 2014),pp. 29–52.

29. Bradshaw, J., dogs we understand; cats are mysterious, even though they are the most popular pet, Washington Post, <http://www.washingtonpost.com/national/health-science/dogs-we-understand-cats-are-mysterious-even-though-they-arethe-most-popular-pet/2013/10/14/2c59c6b0-26ca-11e3-ad0d-b7c8d2a594b9_story.html> (2013).

30. Hill, J., Cats in ancient Egypt, Ancient Egypt Online, <http://www.ancientegyptonline.co.uk/cat.html> (2010).

31. Stockton, n., scientists discover genes that helped turn fearsome wildcats into house cats, Wired, <http://www.wired.com/2014/11/genes-cat-domestication/> (2014).

32. All the burning questions you have about your cat's wild past, answered, Huffingto Post, <http://www.huffingtonpost.com/2016/01/07/questions-about-cats-answere n_8398800.html> (2016).

33. Stockton, n., scientists discover genes that helped turn fearsome wildcats into house cats, Wired, <http://www.wired.com/2014/11/genes-cat-domestication/> (2014).

34. Olena, A., Understanding cats, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/37942/title/Understanding-Cats/ > (2013).

35. Mueller, U. G. and Gerado, n., Fungus-farming insects: multiple origins and diverse evolutionary histories. Proceedings National Academy Sciences USA 99: 15247–9(2002).

36. Meyer, R. s. and Purugganan, M. d., Evolution of crop species: genetics of domestication and diversification.Nature Reviews. Genetics 14: 840–52 (2013).

37. Meyer, R. s. and Purugganan, M. d., Evolution of crop species: genetics of domestication and diversification.Nature Reviews. Genetics 14: 840–52 (2013).

38. Ladizinsky, G., Plant Evolution under Domestication (springer

science & Business Media, 2012), p. 190.

39. Ames, B. n., Profet, M. and Gold, L. s., nature's chemicals and synthetic chemicals:comparative toxicology. Proceedings National Academy Sciences USA 87: 7782–6 (1990).

40. Meyer, R. s. and Purugganan, M. d., Evolution of crop species: genetics of domestication and diversification.Nature Reviews. Genetics 14: 840–52 (2013).

41. Washington University in st Louis, How rice twice became a crop and twice became a weed — and what it means for the future, Science Newsline, <http://www.sciencenewsline.com/articles/2013071717040014.html> (2013).

42. Brix, L., Humans have added new bones to the pig, Science Nordic, <http://sciencenordic.com/humans-have-added-new-bones-pig> (2012).

43. Brix, L., Humans have added new bones to the pig, Science Nordic, <http://sciencenordic.com/humans-have-added-new-bones-pig> (2012).

44. Gray, R., did farming pigs change our sense of sMELL? domestication of animals thousands of years ago may have driven evolution how we detect odours, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3148389/did-farming-pigs-changesense-sMELL-domestication-animals-thousands-years-ago-driven-evolutiondetect-odours.html> (2015).

45. Gray, R., did farming pigs change our sense of sMELL? domestication of animals thousands of years ago may have driven evolution how we detect odours, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3148389/did-farming-pigs-changesense-sMELL-domestication-animals-thousands-years-ago-driven-evolutiondetect-odours.html> (2015).

46. Gray, R., did farming pigs change our sense of sMELL? domestication of animals thousands of years ago may have driven evolution how we detect odours, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3148389/did-farming-pigs-changesense-sMELL-domestication-

animals-thousands-years-ago-driven-evolutiondetect-odours.html> (2015).

47. BGI shenzen, First goat genome sets a good example for facilitating de novo assembly of large genomes, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2012/12/121223152629.htm> (2012).

48. Williams, s. C. P., Whence the domestic horse? Science News, <http://news.sciencemag.org/plants-animals/2012/05/whence-domestic-horse> (2012).

49. Diamond, J., the worst mistake in the history of the human race, Discover Magazine, <http://discovermagazine.com/1987/may/02-the-worst-mistake-in-the-history-ofthe-human-race> (1999).

50. Harper, K. n. and Armelagos, G. J., Genomics, the origins of agriculture, and our changing microbe-scape: time to revisit some old tales and tell some new ones.American Journal of Physical Anthropology 57: 135–52 (2013).

51. Harper, K. n. and Armelagos, G. J., Genomics, the origins of agriculture, and our changing microbe-scape: time to revisit some old tales and tell some new ones.American Journal of Physical Anthropology 57: 135–52 (2013).

52. Harper, K. n. and Armelagos, G. J., Genomics, the origins of agriculture, and our changing microbe-scape: time to revisit some old tales and tell some new ones.American Journal of Physical Anthropology 57: 135–52 (2013).

53. Boyko, A. R., the domestic dog: man's best friend in the genomic era. Genome Biology 12: 216 (2011).

54. Bloom, P., the curious development of dog breeds, My Magic Dog, <http://mymagicdog.com/1438/the-curious-development-of-dog-breeds/> (2013).

55. Boyko, A. R., the domestic dog: man's best friend in the genomic era. Genome Biology 12: 216 (2011).

56. Bodio, s. J., darwin's other birds, The Cornell Lab of Ornithology, <http://www.allaboutbirds.org/Page.aspx?pid=1435> (2009).

57. Mcnamara, R., Charles darwin and his voyage aboard H.M.s. Beagle, About Education, <http://history1800s.about.com/od/innovators/a/hmsbeagle.htm> (2016).

58. Cookson, C., darwin's origin of the pigeon, Financial Times, <http://www.ft.com/cms/s/2/1399529a-7576-11e2-b8ad-00144feabdc0.html> (2013).

59. Cookson, C., darwin's origin of the pigeon, Financial Times, <http://www.ft.com/cms/s/2/1399529a-7576-11e2-b8ad-00144feabdc0.html> (2013).

60. Pigeons and variation, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/88> (2015).

61. Pigeons and variation, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/88> (2015).

62. Bodio, s. J., darwin's other birds, The Cornell Lab of Ornithology, <http://www.allaboutbirds.org/Page.aspx?pid=1435> (2009).

63. Bodio, s. J., darwin's other birds, The Cornell Lab of Ornithology, <http://www.allaboutbirds.org/Page.aspx?pid=1435> (2009).

64. Natural selection, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/76> (2015).

65. Cyranoski, d., Genetics: pet project, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/100825/full/4661036a.html> (2010).

66. Cyranoski, d., Genetics: pet project, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/100825/full/4661036a.html> (2010).

67. Callaway, E., 'I can haz genomes': cats claw their way into genetics, Nature News, <http://www.nature.com/news/i-can-haz-genomes-cats-claw-their-way-intogenetics-1.16708> (2015).

68. Boyko, A. R., the domestic dog: man's best friend in the genomic era. Genome Biology 12: 216 (2011).

69. Rimbault, M. and ostrander, E. A., so many doggone traits: mapping genetics of multiple phenotypes in the domestic dog. Human Molecular Genetics 21, R52–7 (2012).

70. Ledford, H., dog dnA probed for clues to human psychiatric ills, Nature News, <http://www.nature.com/news/dog-dna-probed-for-clues-to-human-psychiatricills-1.19235> (2016).

71. Ledford, H., dog dnA probed for clues to human psychiatric ills, Nature News, <http://www.nature.com/news/dog-dna-probed-for-clues-to-human-psychiatricills-1.19235> (2016).

72. Ledford, H., dog dnA probed for clues to human psychiatric ills, Nature News, <http://www.nature.com/news/dog-dna-probed-for-clues-to-human-psychiatricills-1.19235> (2016).

73. Rietveld, M., the Hulk's incredible genome, Genome News Network, <http://www.genomenewsnetwork.org/articles/07_03/hulk.shtml> (2003).

74. Loewe, L., Genetic mutation. Nature Education 1: 113 (2008).

75. Markel, H., February 28: the day scientists discovered the double helix, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/february-28-the-dayscientists-discovered-double-helix/> (2013).

76. Sarasin, A. and stary, A., Human cancer and dnA repair-deficient diseases.CancerDetection and Prevention 21: 406–11 (1997).

77. Sarasin, A. and stary, A., Human cancer and dnA repair-deficient diseases.CancerDetection and Prevention 21: 406–11 (1997).

78. Jones, s., Angelina Jolie's aunt debbie Martin dies of breast cancer, The Guardian, <http://www.theguardian.com/film/2013/may/27/angelina-jolie-aunt-debbie-martin dies-breast-cancer> (2013).

79. The genetics of cancer, Cancer Net, <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/genetics/genetics-cancer> (2015).

80. BRCA1 and BRCA2: Cancer risk and genetic testing, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet> (2015).

81. What is cystic fibrosis,Cystic Fibrosis Trust, <http://www.cysticfibrosis.org.uk/about cf/what-is-cystic-fibrosis> (2016)

82. Montgomery, s., natural selection, Christ's College, Cambridge,

<http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/76> (2015).

83. Gregor Johann Mendel, Complete Dictionary of Scientific Biograph, <http://www.encyclopedia.com/topic/Gregor_Johann_Mendel.aspx> (2008).

84. Montgomery, s., natural selection, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/76> (2015).

85. Watson, J. d., DNA (Arrow Books, 2004), p. 38.

86. Watson, J. d., The Annotated and Illustrated Double Helix (simon & schuster, 2012),p. 200.

87. Kandel, E. R., Genes, chromosomes, and the origins of modern biology, Columbia University, <http://www.columbia.edu/cu/alumni/Magazine/Legacies/Morgan/> (2016).

88. Benson, K. R., t. H. Morgan's resistance to the chromosome theory. Nature Reviews.Genetics 2: 469–74 (2001).

89. Carlson, E. A., H. J. Muller's contributions to mutation research. Mutation Research 752: 1–5 (2013).

90. Green, t., Hermann Muller: a genetics pioneer, University of Texas News, <http://news.utexas.edu/2010/01/19/hermann-muller-a-genetics-pioneer> (2010).

91. Wilhelm Conrad Röntgen: biographical, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-bio.html> (1901).

92. Carlson, E. A., H. J. Muller's contributions to mutation research. Mutation Research 752: 1–5 (2013).

93. Bagley, M., Marie Curie: facts and biography, Live Science, <http://www.livescience.com/38907-marie-curie-facts-biography.html> (2013).

94. O'Carroll, E., Marie Curie: why her papers are still radioactive, Christian Science Monitor, <http://www.csmonitor.com/technology/Horizons/2011/1107/Marie-Curie Why-her-papers-are-still-radioactive> (2011).

95. Bagley, M., Marie Curie: facts and biography, Live Science, <http://

www.livescience.com/38907-marie-curie-facts-biography.html> (2013).

96. Voosen, P., Hiroshima and nagasaki cast long shadows over radiation science, New York Times, <http://www.nytimes.com/gwire/2011/04/11/11greenwire-hiroshima-andnagasaki-cast-long-shadows-over-99849.html?pagewanted=all> (2011).

97. Mallo, M., Wellik, d. M. and deschamps, J., Hox genes and regional patterning of the vertebrate body plan. Developmental Biology 344: 7–15 (2010).

98. Leyssen M. and Hassan, B. A., A fruitfly's guide to keeping the brain wired.EMBOReports 8: 46–50 (2007).

99. Mobley, E., Activity of entire central nervous system captured on film for first time The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/aug/11/activity-of-entirecentral-nervous-system-captured-on-film-for-first-time> (2015

100. Mobley, E., Activity of entire central nervous system captured on film for first time The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/aug/11/activity-of-entirecentral-nervous-system-captured-on-film-for-first-time> (2015

101. Royer, n., the history of fancy mice, American Fancy Rat and Mouse Association, <http://www.afrma.org/historymse.htm> (2015).

102. Culliton, B. J., The Monk in the Garden by Robin Marantz Henig, Genome News Network, <http://www.genomenewsnetwork.org/articles/06_00/monk_excerpt.php> (2000).

103. Emani, C., the lab mouse story, Dr. Sliderule's Archiac Science Ramblings, <http://drsliderule.blogspot.co.uk/2016/01/the-lab-mouse-story.html> (2016).

104. Culliton, B. J., The Monk in the Garden by Robin Marantz Henig, Genome News Network, <http://www.genomenewsnetwork.org/articles/06_00/monk_excerpt.php> (2000).

105. Steensma, d. P., Kyle, R. A. and shampo, M. A., Abbie Lathrop, the 'mouse woman of Granby': rodent fancier and accidental genetics pioneer. Mayo Clinic Proceedings 85: e83 (2010).

106. Steensma, d. P., Kyle, R. A. and shampo, M. A., Abbie Lathrop, the ‘mouse woman of Granby’: rodent fancier and accidental genetics pioneer. Mayo Clinic Proceedings 85: e83 (2010).

107. Rader, K., Where the Wild Things Are Now: Domestication Reconsidered (oxford University Press, 2007), pp. 189–90.

108. Steensma, d. P., Kyle, R. A. and shampo, M. A., Abbie Lathrop, the ‘mouse woman of Granby’: rodent fancier and accidental genetics pioneer. Mayo Clinic Proceedings 85: e83 (2010).

109. Crow, J. F., C. C. Little, cancer and inbred mice. Genetics 161: 1357–61 (2002).

110. Emani, C., the lab mouse story, Dr. Sliderule’s Archiac Science Ramblings, <http://drsliderule.blogspot.co.uk/2016/01/the-lab-mouse-story.html> (2016).

111. Gondo, Y., trends in large-scale mouse mutagenesis: from genetics to functional genomics. Nature Reviews. Genetics 9: 803–10 (2008).

112. Gondo, Y., trends in large-scale mouse mutagenesis: from genetics to functional genomics. Nature Reviews. Genetics 9: 803–10 (2008).

113. Arney, K., Interview: Prof Karen steel—genes and deafness, The Naked Scientists, <http://www.thenakedscientists.com/HtML/interviews/interview/1000565/> (2014).

114. Quick statistics, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, <http://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/pages/quick.aspx> (2015).

115. Steel, K., Mouse genetics for studying mechanisms of deafness and more: an interview with Karen steel. Interview by sarah Allan. Disease Model Mechanisms 4: 716–18(2011).

116. Steel, K., Mouse genetics for studying mechanisms of deafness and more: an interview with Karen steel. Interview by sarah Allan. Disease Model Mechanisms 4: 716–18(2011).

117. Arney, K., Interview: Prof Karen steel—genes and deafness, The Naked Scientists, <http://www.thenakedscientists.com/HtML/interviews/interview/1000565/> (2014).

118. O’sullivan, G. J., o’tuathaigh, C. M., Clifford, J. J.,o’Meara, G. F., Croke, d. t. and Waddington, J. L., Potential and limitations of genetic manipulation in animals.Drug Discovery Today Technology 3: 173–80 (2006).

119. Mogensen, M. M., Rzadzinska, A. and steel, K. P., the deaf mouse mutant whirler suggests a role for whirlin in actin filament dynamics and stereocilia develoment. Cell Motility and the Cytoskeleton 64: 496–508 (2007).

120. Friedman, J. M. and Halaas, J. L., Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 395: 763–70 (1998).

121. Kroen, G. C., Food for sale everywhere fuels obesity epidemic, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/podcast/episode/food-for-sale-everywhere fuels-obesity-epidemic/> (2015).



第二章 放大我的老鼠

一直以来，对科学的态度分为两派：一派相信人们应该仅仅追求理解自然，而另一派认为，人们应该主动为了人类利益操控自然。理解自然，一直以来都被认为是一种崇高的追求，但在追求改造生命的科学家身上，总有一些怀疑甚至恐惧的目光。注这样的恐惧是有历史根源的，比如违反希腊众神旨意为人类偷取火种的普罗米修斯，或者用泥土造出的强大力量犹太教的魔像（Golem）。这种恐惧同样能从文学作品中反映出来，如玛丽·雪莱（Mary Shelley）笔下制造怪物的弗兰肯斯坦（Frankenstein）博士，还有马洛和歌德所写的《浮士德》中把灵魂出卖给魔鬼来换取改变和控制自然的力量。

这些神话故事的中心思想之一，就是告诫人们此类行为会引起毁灭和混乱，破坏自然秩序的人会受到惩罚。注在人类最初尝试修改生物的遗传物质时，这样的观念为大众的讨论提供了框架。于是，转基因农作物被称为“食品怪物”注，被认为会对人类健康和环境产生严重威胁。注而对于基因组中有外源基因转入的转基因动（植）物，媒体经常将报道重点聚焦在“发光动物”或“产鱼油的植物”这种怪异的例子上。对这种稀奇事儿，浓墨重彩的报道可能有助于报纸的销量，但会对人们理解遗传工程的益处和它真正的局限与风险产生误导。任何对此问题进行的严肃讨论，都要检视遗传修饰真正的科学含义。为此，我们还要回到1953年2月28日。在那天，吉姆·沃森与弗朗西斯·克里克首次解出DNA的双螺旋结构。他们在剑桥的老鹰酒吧喝酒庆祝时，克里克还夸口说他和沃森发现了“生命之谜”注，让当时的旁观者都迷惑不解。但其实，就此项发现对我们理解自然所产生的影响来说，克里克并没有说错。

DNA双螺旋结构的发现开启了分子生物学时代。在此之前，遗传学尚未认识到一个统一的法则，即生命可以被看作线性代码。遗传的蓝图——

DNA，可以被看作由4个字母组成的长字符串——A、C、G、T，它们分别代表腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶。重要的是，这4个字母不是随机排列的，而是三个一组的精确排序，每组都编码一个特定的氨基酸，也就是组成蛋白质的基本单位。[注]于是，由4个DNA字母组成的线性代码就可以先“转录”为RNA（核糖核酸）——DNA化学上的兄弟，然后“翻译”为蛋白质。蛋白质也是线性分子，由20种不同的氨基酸组成（见图2–1）。

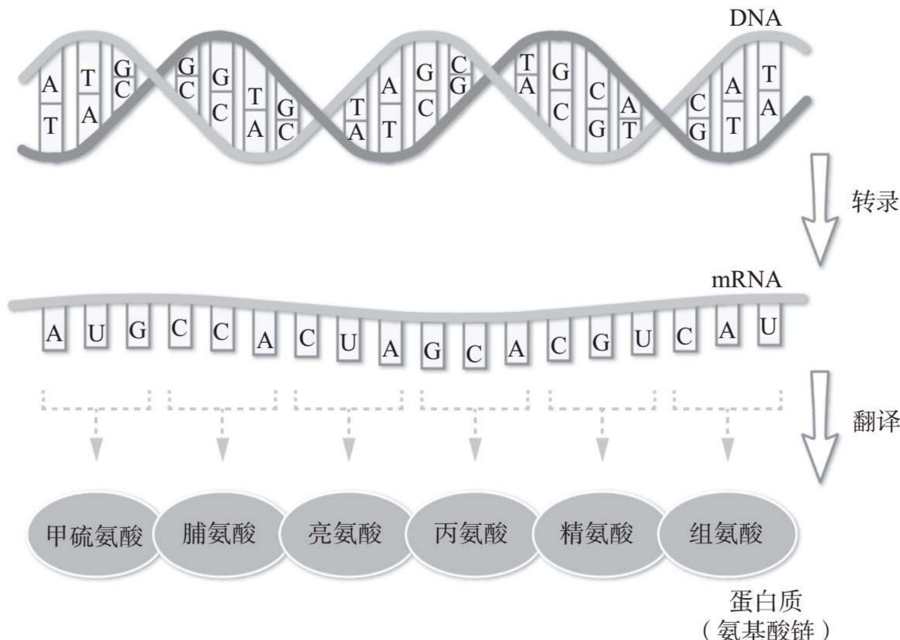


图2–1 DNA转录和翻译的过程

与具有固定双螺旋结构的DNA不同，每种蛋白质会根据自己的氨基酸序列折叠出独特的三维结构。正是由于蛋白质有各种不同的形状和大小，它们才能承担细胞中不同的角色。作为细胞的“建筑材料、马达和运输载体”，蛋白质还有其他很多功能。遗传密码，也就是DNA的字母顺序与蛋白质中氨基酸的一一对应关系（见图2–1），是在20世纪60年代被破译的，[注]但对遗传密码工作原理的了解并没有立刻转化为操控它的能力。直到发现细菌中的一些自然过程，为遗传工程提供了关键工具，人们才获得这种能力。

生命工程

第一种自然存在细菌中的过程能让细菌保护自己不受感染。我们总认为，细菌是其他生物感染的来源，所以听到这些微生物也会被感染时，可能会感到有点儿奇怪。不过，就像人类可以被病毒感染一样，细菌也有自己要抵御的病毒，叫作噬菌体。跟我们的免疫系统抵御感染源一样，细菌也有自己的微型免疫系统。日内瓦大学的沃纳·亚伯（Werner Arber）在20世纪60年代发现了这个过程，而约翰·霍普金斯大学的汉弥尔顿·史密斯（Hamilton Smith）在1970年解出了其中的细节。他发现细菌会产生具有催化能力的蛋白质酶来识别入侵的病毒基因组中特定的DNA序列，并在这个位点把DNA切断。这段目标序列一般是4～6个字母的短序列，而每个细菌物种会产生一套自己独特的切割酶，酶的数量从一个到多个不等。

大肠埃希氏菌，通常被称为大肠杆菌，是生活在人体肠道中的一种正常菌群，但少数大肠杆菌具有毒性，可引起疾病。它会产生一种限制性核酸内切酶，能专一识别GAATTC序列。可是这带来了一个问题，因为这个序列在任何普通的长DNA中都会出现很多次，为什么这种酶没有把细菌自己的基因组切成碎片呢？原来，为了防止这种情况出现，像人的免疫系统可以区分入侵微生物和人体自身细胞与组织一样，大肠杆菌也演化出保护自己基因组的机制。比如，细菌DNA上的GAATTC识别位点带有甲基的化学修饰，所以基因组里的这些位点就不能被切割。正因如此，这种切割酶被称作“限制酶”，因为它们的功能被限制为只作用于外源DNA。

很多不同的细菌物种都会产生自己独特的限制酶，也有各自不同的酶切位点。有了各种各样的酶，我们就可以在任意位置切开DNA。同样是在约翰·霍普金斯大学，丹尼尔·纳森斯（Daniel Nathans）首次验证了这种做法。他使用了汉弥尔顿·史密斯从流感嗜血杆菌中纯化出来的限制性内切酶HindII和HindIII，把猴病毒40切成了11个片段，由此创造了第一个“限制酶图谱”。在发明出DNA测序之前的很长一段时间里，这种方法使我们能够从DNA被切成的片段的数目和大小来鉴别它，就像一种分子指纹。由于这些发现，亚伯、史密斯和纳森斯在1978年被授予诺贝尔生理或医学奖。

听到获得科学界最高奖项的消息，汉弥尔顿·史密斯的第一反应是震惊。“你在开玩笑吧？”这是记者告诉他获奖消息时他说的第一句话。“我真的想象不到它会被这样看待。”他的家人也有相同的感受。史密斯的母亲从车里的广播听到消息时，她很困惑，转头对丈夫说：“我都不知道霍普大学金斯还有个叫汉弥尔顿·史密斯的。”事实上，在获奖之前，史密斯在约翰·霍普金斯大学是个存在感很弱的研究者。他最被人熟知的是被虫

蛀了的毛衣、肘部破洞的衬衫，厚厚的镜片后面是像刚从洞穴里面出来一样眯着的眼睛，反正他怎么看都与学术明星不沾边。就算有人认可他对限制酶的研究，也觉得非常生僻。然而，史密斯的研究成果让他从此声名鹊起，因为这项成果具有巨大的应用潜力，促进了人类操控遗传密码的能力。

通向遗传工程的第二步，是美国国立卫生研究院的马丁·盖勒特（Martin Gellert）与斯坦福大学的鲍勃·莱曼（Bob Lehman）的发现。他们发现了另一种酶，可以把两个DNA片段连在一起，叫DNA连接酶。在自然界中，这种酶参与DNA的复制，与制造DNA新链的DNA聚合酶一同发挥作用。通过使用限制酶和DNA连接酶，人们终于可以在试管里剪切和粘贴DNA序列了。最初，人们还不清楚如何使用这些新技术来修改活体生物的基因，因为如果把限制酶导入细胞，它就会在多个位点切割基因组，从而杀死细胞。斯坦福大学的斯坦利·科恩（Stanley Cohen）和加利福尼亚大学旧金山分校的赫伯特·博耶（Herbert Boyer）一次偶然的会面为这条链补上了最后一环，使对生物的遗传工程操作成为现实。

1972年，科恩和博耶在火奴鲁鲁参加分子生物学会议，两个人都做了发言。博耶讲到他对限制性核酸内切酶的精确切割机制的研究，科恩则讨论了对细菌中一种“分子寄生虫”的研究，那是一种叫质粒的环形DNA，会利用宿主细胞的DNA复制机器来实现自身的传播。不过，质粒的这种行为不是完全自私的，也会带来一些好处。因为质粒携带的基因或者可以编码对抗生素的抵抗力，或者能帮助宿主细菌消化异常物质，还可能杀死其他种类的细菌，额外增加了细菌的存活能力。

那个具有重要技术意义的想法是科恩和博耶在威基基海滩附近的餐厅边吃夜宵边讨论时产生的，直到今天还时有回响。两位科学家意识到，可以用质粒把任意物种的基因运输到细菌细胞里，它们不仅可以与宿主细胞的基因组一起复制，还可以表达出有功能的蛋白质。一切只需要用限制酶切开目标基因和一个质粒，再用DNA连接酶把它们连在一起，最后把得到的基因构件导入细菌中（见图2–2）。对于最后一步，科恩用热激的方法让细菌摄入DNA，从而实现了这个过程。因为细菌摄入基因构件的效率很低，一定要有一个选出这种小概率事件的方法。对此，人们利用质粒通常携带的抗生素基因，也就是在含有抗生素的溶液中进行实验，便可以让含有质粒DNA的细胞存活下来。

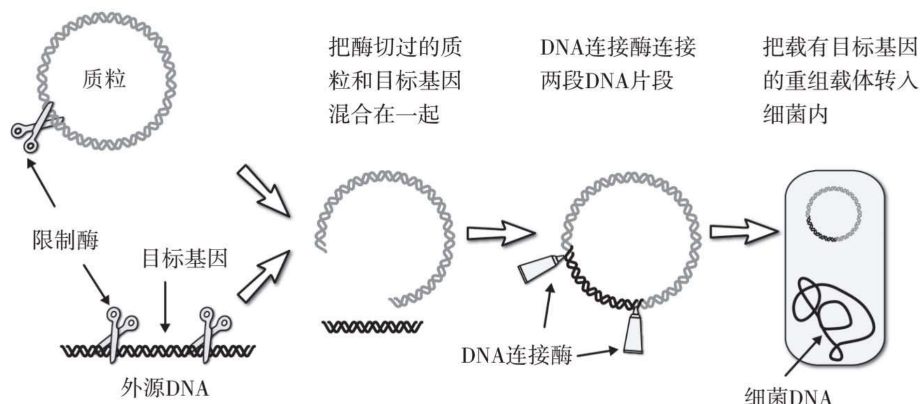


图2–2 产生重组DNA的步骤

生物科技的诞生

科恩和博耶首次证实"重组"DNA技术的可行性，是通过表明可以把来自两个不同质粒的DNA拼在一起，并在细菌中增殖这个构件。但若要证明这项技术的真正力量，是要用它创造出能生产有临床价值的人类蛋白质的细菌。首次实现这一点的是博耶和罗伯特·斯万森（Robert Swanson）在1976年创立的美国基因泰克公司。注当时，斯万森是个28岁的失业银行家，他意识到分子生物学已经发展到可以用来赚钱的时刻，而且能发家致富，所以他拜访了博耶，提出合作的请求。博耶的一个同事回忆道，当时他们曾"站在走廊里取笑这个穿着三件套西装的人，因为从没有这样的人拜访我们"。注然而，斯万森的"10分钟推销"产生了巨大的说服力，使得生物学家和银行家一起去酒吧详谈合作计划。后来，生意谈成了，但前方依旧障碍重重：这个襁褓中的公司需要创业资金，还有能推销的商品。

过了6个月惴惴不安、靠领失业补助和啃花生酱三明治为生的日子后，斯万森终于想办法找到了投资人。与此同时，博耶也发明出产品——生长激素释放抑制激素（别名：施他宁），这是一种调节生长的激素，可以用来治疗肿瘤和生长异常。注生物科技产业自此诞生了。很快，其他的人类蛋白质也被生产出来，其中包括人们耳熟能详的胰岛素。从前，糖尿病患者要依靠从猪的胰腺中提取的胰岛素，但人和猪的胰岛素分子略有差别，这就意味着猪的胰岛素会引起一些人的免疫排斥反应。1978年，基因泰克公司与礼来公司合作，开始研发用细菌生产人类胰岛素的方法。1982年，它们生产的人类胰岛素成为第一件进入市场的生物科技产品。注

从大学实验室到数十亿美元的产业，生物科技的发展成为现代科学的一个成功案例。然而，在20世纪70年代中期，人们曾以为生物科技可能永远不会启动了，因为存在对其安全性的担忧。值得注意的是，这不是政府官员、政治活动家或者宗教人士做的决定，而是科学家的决定。他们认为，在生物技术的风险得到恰当的评估之前，应当停止对此技术的进一步开发。其中一位代表人物是保罗·伯格（Paul Berg），他当时使用基因工程技术在细菌中研究猴病毒40基因的功能特性，但他开始担心，修饰过的细菌逃到实验室外可能会带来一些健康风险。这是一种合理的担忧，因为这种病毒后来被表明可以致癌。

伯格和其他分子生物学家，包括悉尼·布伦纳（Sydney Brenner）、戴维·巴尔的摩（David Baltimore）、理查德·罗布林（Richard Roblin）、玛克辛·辛格（Maxine Singer）组织了一场会议来讨论发展生物科技的风险，并设计了降低风险的办法。那次会议于1975年2月在加利福尼亚州太平洋丛林镇的阿西洛马会议中心举行。他们在会上讨论道，虽然“新技术为遗传学开辟了非凡的道路，最终还会给医学、农业和工业带来无与伦比的机遇……但是，如果毫无约束地追求这些目标，可能会给人类健康和地球生态系统带来不可预见的危害性结果”。正是出于这样的担忧，在会议之前，人们提出自愿暂停此类研究。面对新科技的商业潜力，生物科技产业界也像学术界一样遵守了这项约定。公开重组生物科技的潜在风险所带来的影响之一出现在会议的筹备阶段，媒体“进行了一场狂欢，对于各种‘如果’的想象纷至沓来”。一些科学家担心，这次会议会让公众站到基因工程的对立面，但正因为出席会议的不仅有科学家，还有律师、记者和政府官员，公众才有机会知晓“其中的谨慎、争吵、指责、摇摆不定和最终达成的共识”，以及如何实现生物科技潜力的最大化、风险的最小化。

阿西洛马会议决定，基因工程可以继续发展，但需要严格遵守相关规范，安全处置转基因菌株。会议上还推出了遗传学上的保全措施，一旦细菌意外逃脱，它们在野外的存活能力也会受到限制。重要的是，伯格说，这场会议提出了一项原则：“对于新生知识或早期技术所招致的担忧，最好的回应方式是由来自公共资助机构的科学家与公众一起寻找最好的监管方式，而且越早越好。”伯格尤其担心，“等到来自企业的科学家开始主导这个研究领域时，一切就太晚了”。所以，虽然生物科技产业是从学术界发展起来的，但学术界和产业界的优先级和兴趣已经发生分歧，这种分歧在今天仍然产生重要的影响。

一只巨鼠

把基因转入细菌就是这样了，但操纵复杂的多细胞生物的基因组又将如何呢？1974年，这样的转基因生物——转基因小鼠被鲁道夫·耶尼施（Rudolf Jaenisch）创造出来，他现在是麻省理工学院怀特黑德生物医学研究所的成员。当时，他是普林斯顿大学阿诺德·莱文（Arnold Levine）实验室的一名博士后研究员。耶尼施加入莱文的研究组，是因为他们当时正在一个令人激动的新领域开展研究——病毒在癌症中的作用。耶尼施的课题是研究在“生命工程”一节中提到的猴病毒40的复制原理。然而，耶尼施加入实验室才两个月，莱文就告诉他“我要去度学术年假，你来管理实验室”。这个可能会让普通人感到不堪重负的任务，却成了耶尼施职业生涯中重要的一步。在与莱文的研究生一起进行猴病毒40复制的主课题的同时，由于导师的缺席，耶尼施开始探索他以前没有机会触碰的研究领域。

关于猴病毒40的致癌性，耶尼施对这个令人费解的现象尤其着迷：如果把病毒注射到小鼠体内，便能在骨头、肌肉、软骨和脂肪等组织中引起肿瘤，但在肝脏等其他组织中就不会。耶尼施猜想，这种选择性要么是因为猴病毒40不能感染肝脏细胞，要么是因为这些细胞在感染病毒后可以阻止病毒的复制。为了检验哪种猜想是正确的，耶尼施决定尝试用猴病毒40感染小鼠早期胚胎。因为在生命早期，所有细胞都有多能性，也就是可以产生任意的细胞类型，那么这样做应该可以把病毒转入小鼠体内所有组织之中。唯一的问题是，从未有人做过这样的实验。耶尼施没有因此停下脚步，而是向费城的福克斯切斯癌症中心的比阿特丽斯·明茨（Beatrice Mintz）寻求帮助，她是分离与培养小鼠胚胎的专家。在她的帮助下，耶尼施成功把猴病毒40注射到小鼠胚胎内，然后把这些胚胎移植到雌性小鼠体内。

最初的结果不如人意，繁育的小鼠中没有一只长出肿瘤，甚至在病毒通常能够致病的组织中也没有。然而，当耶尼施用放射性探针检测猴病毒40基因的存在时，他发现病毒DNA位于小鼠的基因组内。这个证据再清楚不过了：他创造出历史上第一只转基因小鼠。但是，肿瘤没有出现，这暗示着有什么东西在抑制病毒基因的作用。事实上，这种抑制机制在生物学上是说得通的，因为如果没有这种机制，胚胎就会被任何偶然感染它们的病毒所侵害。理解这种表观遗传的效果能如何改变基因表达，是耶尼施现在的核心研究方向。这项研究对理解胚胎发育以及细胞和体内环境如何影响基因开关非常关键。

虽然耶尼施证明了病毒可以被用来修改小鼠的基因组，但小鼠是否可以像转基因细菌产生人类胰岛素那样表达另一种复杂物种的基因，还未可知。

1982年，这项成就由华盛顿大学的理查德·帕尔米特（Richard Palmiter）和宾夕法尼亚大学的拉尔夫·布林斯特（Ralph Brinster）首次取得。[注]他们当时在研究一个编码金属硫蛋白的基因，这种蛋白质可以结合铜、锌、镉等金属离子，有助于防止重金属中毒。金属硫蛋白基因本身可以被镉之类的金属启动，就像金属感受器一样（见图2–3A）。

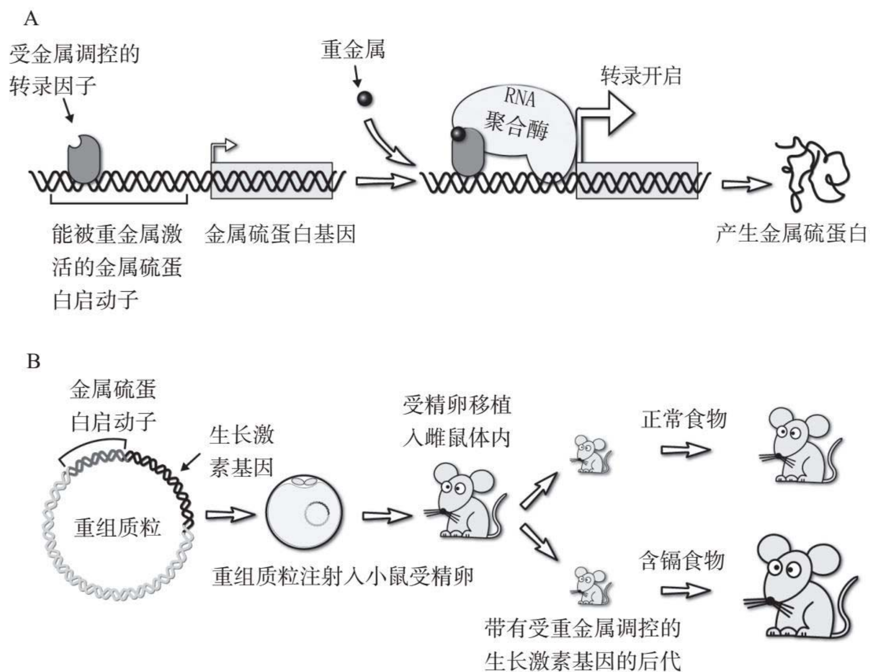


图2–3 镉诱导的转基因动物生长

帕尔米特和布林斯特把金属硫蛋白基因的调节区域（也叫启动子）与编码大鼠[注]生长激素的基因相拼接，把生成的基因构件注入小鼠的受精卵，再移植入雌性小鼠体内。结果发现，如果在后代小鼠的食物中加入镉，这些小鼠就会比正常小鼠大很多，因为外源的生长激素基因被永久地激活了（见图2–3B）。这表明大鼠基因不仅被传给了小鼠的后代，还完美地发挥了功能。“巨鼠实验是个奇妙的实验，”布林斯特说，“这个实验让我们每个人都停下来，然后不禁地说‘这真是无法想象的力量’……这是人类第一次通过实验产生能够传给下一代的遗传改变。”[注]

这样的转基因小鼠在生物医学研究中有广泛用途，例如可以用来研究为什么基因会在体内一些细胞类型中开启，在另一些细胞类型中却关闭。它有助于我们理解各种身体组织发育的分子机制，还有为什么这些机制有时会

导致发育异常或癌症。所有基因的启动子中都有很多不同的调节元件，通过把每个元件与一个报告基因拼接，然后创建表达这些基因构件的转基因小鼠，就可能揭示每个调节元件特定的作用。[注]第一个报告基因是一个叫β–半乳糖苷酶的细菌基因。这个基因的产物会在化学反应中产生蓝色物质，标记出带有正常启动的基因的细胞。观察基因的启动子的活性还有更直接的方法，就是使用编码荧光蛋白的基因。这些蛋白与调节元件拼接在一起之后，就可以在特定细胞类型或组织中发出荧光，显示它们的存在。通过这样的方法，科学家可以追踪生命活动中基因产物的表达。

事实证明，这种手段对于在小鼠中研究疾病的病变过程非常重要。骨关节炎是一种导致关节疼痛的疾病，全球上百万人都为它所苦。[注]这种病一般只在疼痛症状发生时才能检测到，但症状发生时就已经是晚期了。所以，人们非常希望能理解骨关节炎早期发病机制，从而尽早诊断和治疗该病。最近，塔夫茨大学和哈佛大学医学院的研究者用这种荧光报告基因的方法监测了与软骨损伤有关的基因活动。关节中的软骨损伤是骨关节炎的一个核心特征，在小鼠中是通过创伤来引发的。研究者沙迪·伊斯法哈尼（Shadi Esfahani）说："荧光探针让我们很容易看到在骨关节炎的早期和中期引起软骨分解的活动，我们需要用它进行早期检测，充分监控病情。"[注]他们的团队相信这种方法还可以用于研究治疗骨关节炎的新药疗效，从而提高治疗效果。

农作物之争

转基因技术不仅用于制造转基因动物，也被用来创造转基因植物，既用于基础研究，也用于农业生产。转基因技术可以生产出能够抵抗病毒等感染原甚至昆虫的植物，也可以使农作物更耐农药，因而可以更有效地用农药消灭周围的杂草，还可以改变植物的外观、口味和营养成分。[注]现在，转基因作物的生产范围很广，近期有研究称，"世界上种植的农作物约有1/10是转基因的"。[注]但是，对转基因作物的反对声音也不少，例如土地联盟，一个致力于倡导以"有机"方式进行农业生产的组织，就是反对者之一。这样的反对基于三个方面。[注]首先，转基因作物对环境的影响令人担忧，比如抗除草剂基因可能会传播到野草中。其次，有些人认为，转基因作物不会使普通农民受益，只会帮助巨型农业公司进一步垄断农业。还有说法称，转基因作物有危害人类健康的风险。

类似的辩论以高度两极化的方式进行，这一点对评估这些说法的科学性有害无益。2013年，科学记者娜塔莎·吉尔伯特（Natasha Gilbert）在《自然》杂志发表文章称："在对转基因食品和农作物的辩论中，我们很难看

出科学证据在哪里结束，信条和推测从哪里开始。”[注]为了对转基因作物的影响有更清晰的掌握，吉尔伯特讨论了三个关键问题：抗除草剂基因在美国的应用是否创造了超级野草？印度引进转基因抗虫棉花，是否大幅增加了普通农民的自杀率？从美国进口到墨西哥的基因工程作物中的转基因是否污染了当地玉米品种？[注]

根据吉尔伯特的调查，三个问题中只有一个有了确切答案：印度农民的自杀率看起来与转基因棉花的引进没有直接关系。曼彻斯特大学的伊恩·普刘易斯（Ian Plewis）在2012年的一项研究中表明，在2002年印度引进转基因棉花之后，改种转基因棉花的地区农民的自杀率没有显著增加。[注]与之相反，对于抗除草剂基因问题，吉尔伯特找到了支持的证据：在种植抗除草剂的转基因作物的农田中，的确长出了更多抗除草剂的野草。但是，这可能是因为使用者过于依赖一种除草剂，而不是转入的基因真的发生了转移，因为在种植常规作物的农田中也发现长出了很多抗除草剂的野草。对于基因工程农作物中的转基因能否传播到非转基因农作物，吉尔伯特找到的证据中既有支持的，也有反对的。[注]

转基因作物引起激烈争议的一个方面，是所谓的“终结者”技术。1998年，孟山都公司宣布开发这项技术，生产可以产生不育种子的转基因植物，因此农民每次播种都要被迫购买新的种子。[注]这个计划引起了极大的反对意见，认为孟山都公司迫使发展中国家的农民每年都要从它那里购买昂贵的种子，而不能像往常一样把收获的种子留到下一季播种。其实，很多通过杂交不同植物所得到的传统杂交作物[注]也会产生不育种子。而且，根据欧洲生物产业协会的保罗·莫伊斯（Paul Moyes）所说，“育种者和农民偏爱杂交种已经有30多年了，因为它们的产量更大。然而，杂交种只能用一次，所以他们每年都得重新买种子”。[注]尽管如此，“终结者”技术似乎反映出商家有制造不育种子的迹象，这一点被反转人士抓住不放，比如来自基督徒互援会的安德鲁·西姆斯（Andrew Simms）曾说：“‘终结者’技术是在发展中国家保护企业忠诚度的关键策略。”[注]由于反对声音太大，1999年，孟山都公司的主席罗伯特·夏皮罗（Robert Shapiro）被迫承诺不将此项技术商业化。

第三个关于转基因作物的争议是人类食用转基因产品的安全性。对此，潜在的担忧有两方面。[注]一方面，对农作物的遗传修饰可能会导致产出的食品中带有有害的化学改变；另一方面，与转基因作物的生产方式有关。因为把外源基因整合入基因组的概率非常低，所以在选择这个小概率整合事件的过程中便利用了抗生素，也就是整合的基因中包括产生有抗生素抗

性的基因。但理论上，这个附加的基因有可能转移到土壤中或是人类肠道的细菌中，创造出有抗生素抗性的病原微生物。

事实上，几乎没有什么证据证明转基因食品具有毒性，虽然英国苏格兰的罗维特研究所的阿帕德·普斯陶伊（Árpád Pusztai）在1999年的一项研究曾引发媒体的广泛报道。注 表面上看，这项研究显示出，以转基因马铃薯为食的大鼠，其重要器官和免疫系统都受到了损伤。但是，英国皇家学会委派的6名毒理学家随后对此发表了一篇评论，结论是这项研究在很多“设计、执行和分析”的方面都有缺陷，“它的数据似乎表明了食用转基因和非转基因马铃薯的大鼠之间存在微小的差别，但由于实验的技术局限性和对统计学方法的错误运用，这些差别无法说明问题”。注

至于抗生素抗性会从转基因农作物转移到病菌中，这确实是一个值得担心的问题。不过，虽然理论上这样的转移可能发生，但还是很相对罕见。相反，滥用抗生素带来的风险远远超过转基因作物，不仅对人类患者滥用抗生素，人们在农业生产中也会广泛使用抗生素来治疗感染的牲畜。注

反转人士认为，转基因作物危害人类健康，而最近他们自己却被指责妨碍发展中国家的穷人从转基因作物中受益。这里所说的转基因作物是黄金大米，基因工程使这种大米能够提供维生素A，来抵御发展中国家儿童的色盲和其他疾病。“缺乏维生素A是致命的，”帮助开发黄金大米的阿德里安·杜波克（Adrian Dubock）说，“缺乏维生素A会影响儿童的免疫系统，在发展中国家每年导致约200万人死亡，这也是第三世界中的人们患有色盲的主要原因。提高大米的维生素A含量为改变这个情况提供了一种简单、直接的方法。”注 虽然黄金大米在1999年就被研制出来，但一直受到绿色和平等反转组织的极力阻碍。它们认为在发展中国家引进黄金大米是使发展中国家农民更加依赖西方产业的大计划的一部分。绿色和平组织争辩道，黄金大米所能提供的维生素A的量只是人体每日所需的很小一部分，保证发展中国家人民正常、均衡的饮食才是对抗维生素A缺乏的更加稳妥的方法。但是，最近在中国6～8岁儿童中进行的实验表明，一碗煮熟的黄金大米可以提供的维生素A是青少年最佳摄入量的60%。这类发现使得环保人士、反转基因作物运动的发起人之一马克·莱纳斯（Mark Lynas）为反对英国种植转基因作物公开道歉。他说：“我曾对第一代转基因作物感到怀疑，但对于为挨饿的人提供救命维生素的新一代转基因产品，我们没有道理再继续反对下去。”注

对于转基因作物的益处与风险的讨论凸显了一点：这些问题并不是纯粹的科学问题。相反，它们与在自由市场中开发转基因作物紧密相关，也就带来了大众利益与私人企业利益的对立，以及商业利润与造福大众的可持续

农业之间的优先权问题。注在本章中，转基因动植物已经展现出了能够对农业产生重要影响的前景，而在第六章我们将会评估遗传修饰的最新技术，届时再来讨论上述问题。

作为疗法的基因

除了在农业中的运用，传统转基因技术也被用于人类的基因疗法。这类方法主要治疗缺乏正常的基因产物所引起的疾病。根据孟德尔在豌豆中发现的遗传法则，这类疾病属于隐性遗传病，因为一个人只有在拥有两份缺陷基因时才会患病。注两个各自拥有一份缺陷基因的健康“携带者”可能会生出患病的后代，根据孟德尔遗传定律，他们的小孩平均有25%的概率患病（见图2–4）。

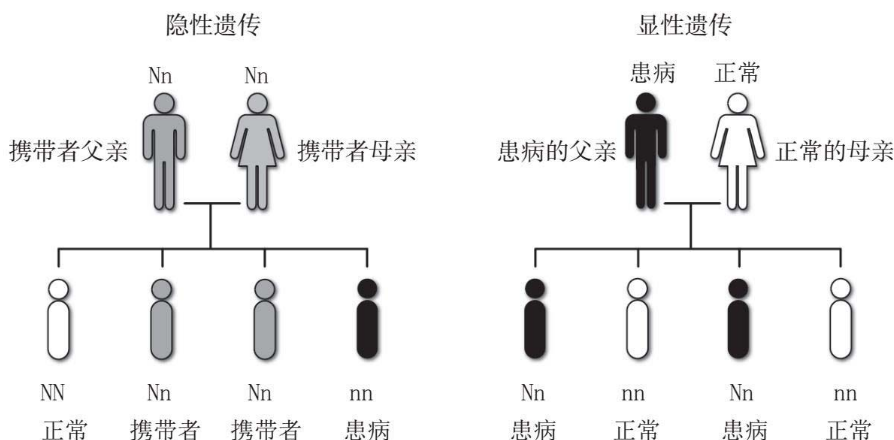


图2–4 隐性性状和显性性状的遗传

囊性纤维化就是一种这样的疾病，患者缺少一个叫作“囊性纤维化跨膜传导调节因子”的蛋白质，它能在细胞膜上形成小孔，把氯离子运出细胞。在肺部，缺乏这种蛋白质会导致化学成分失衡，在气管中产生浓稠的黏液，破坏器官的正常运行，导致肺部功能紊乱和感染。但是，这种病理也使得囊性纤维化可以成为基因疗法的潜在目标，因为肺细胞可以通过呼吸道获取。注血细胞的疾病也可以成为基因治疗的目标，因为生成血细胞的干细胞位于骨髓中。通过对骨髓取样，把有功能性缺陷的基因的正常拷贝放到干细胞内，然后用处理过的骨髓替换患者骨髓，有治疗这种疾病的可能。注

不幸的是，使用传统转基因技术的基因疗法离成功还有些距离，其中主要的难点是如何把基因构件转入患病组织。人们曾经尝试用表面活性剂包裹基因构件，帮助它穿过由脂质组成的细胞膜，[注]但这个过程效率很低。另外一种策略是使用病毒把基因构件运到细胞中。[注]这是个很吸引人的方法，因为病毒在演化中获得了穿越细胞膜的能力，甚至在一些情况下还能把遗传物质整合入宿主细胞的基因组。这种整合入基因组的特性是反转录病毒的特征，HIV（人类免疫缺陷病毒）就是这类病毒的最有名的成员。[注]

20世纪90年代末，巴黎有一种改造过的安全HIV被用于一项治疗重症联合免疫缺陷的临床试验。在这种疾病中，白细胞中的基因缺陷导致了免疫系统功能的丧失，患者因此极易受到感染。用带有缺陷基因正常拷贝的反转录病毒对患者进行骨髓治疗后，患者被治愈了（见图2–5）。[注]然而，一些接受治疗的患者后来却得了白血病。研究显示，虽然反转录病毒成功把正常基因转入了患者的细胞内，在一些情况下，它也扰乱了一些能控制细胞生长和分裂的基因的功能，从而导致癌症。最近，帕特里克·奥堡（Patrick Aubourg）在巴黎的法国国家健康与医学研究院领导了一项新试验，在不导致白血病的情况下成功治愈了重症联合免疫缺陷。奥堡说：“新一代的（病毒）载体安全得多，尽管风险并不是零。”[注]

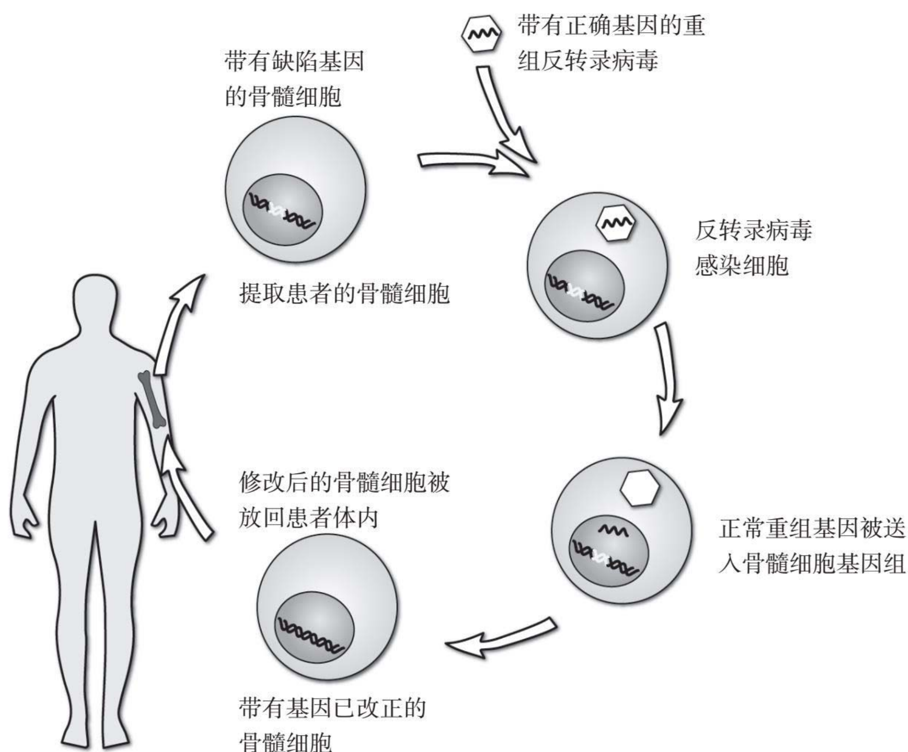


图2–5 重症联合免疫缺陷的基因疗法

对于像亨廷顿病这样的显性遗传病，问题不是某个基因的缺失，而是突变的基因产物扰乱了正常的细胞功能。在这种情况下，带有这种显性遗传病的家族中每一代都有患病个体，而把这种疾病传到子代的概率是50%（见图2–4）。在亨廷顿病患者中，最初的症状是四肢像抽筋一样地运动，然后迅速演变成精神障碍和全面性痴呆。注这种病曾被认为不适合基因疗法，因为我们需要用正常基因精准地替换突变基因，用传统转基因手段不可能实现。20世纪80年代末，人们发现了一种更精准地修改基因的方法，而这个发现的起点有点儿出人意料——一种叫畸胎瘤的肿瘤在身体中各种部位都可能发生，但在睾丸和卵巢中最常出现。

1953年，美国缅因州杰克逊实验室的勒罗伊·史蒂文斯（Leroy Stevens）首次发现了畸胎瘤的一个惊人特性。在这家小鼠繁育机构工作后不久，史蒂文斯就注意到有一个小鼠品系倾向于长出异常大的睾丸。“我们在小鼠死后检查了睾丸，发现里面有奇怪的东西。”史蒂文斯的技术员唐·瓦纳姆（Don Varnum）说。注这个说法未免有些轻描淡写，因为这个“肿瘤”其

实是个丑陋的、包含各种身体组织的混合物，如骨头、毛发和牙齿，就好像这个肿瘤的细胞可以形成身体中任何细胞类型。后来，在人类中也发现了畸胎瘤患者，表明这并不是小鼠特有的怪现象。另外，畸胎瘤会在卵巢和大脑等身体的其他部位中发现。注试图理解这个现象将会花去史蒂文斯一生的时间，而1970年，他取得了重大进展。他发现，若把小鼠早期胚胎中的细胞移植到成年小鼠的睾丸中，也会产生畸胎瘤。根据这个观察结果，史蒂文斯提出，研究畸胎瘤也许可以帮助我们理解胚胎中未分化的细胞如何发育为组成动物身体的各种特化的细胞类型，也就是“多能性”。注

多能性的潜力

有一位科学家对多能性产生了特别浓厚的兴趣，他就是马丁·埃文斯（Martin Evans）。20世纪70年代中期，埃文斯在伦敦大学学院与盖尔·马丁（Gail Martin）一起工作时，开始研究体外培养的畸胎瘤细胞，并发现它们与从正常胚胎内提取的细胞相差无几。注这些肿瘤细胞是否只是未特化的细胞，因为错误的环境才开始恶性增殖的呢？与这个想法相一致的是，正常胚胎细胞注射入成年小鼠体内会恶性增殖，但把畸胎瘤注射入小鼠早期胚胎，则会长成小鼠正常组织的一部分，这意味着胚胎细胞也许可以被用来产生一只完整的小鼠。这一点确实被埃文斯证实了，他把一个小鼠品系的胚胎细胞注射入另一个品系的胚胎里，发现产生的后代是“客迈拉”（即嵌合体），也就是来自多于一个原始胚胎的小鼠。这个名字源于神话中的怪兽斯芬克斯，它的头来自一种动物，身体则来自另一种。注

通过把黑色小鼠的胚胎细胞注入白色小鼠胚胎之内，这种嵌合体的特性被直观地表现出来了。实验产生的小鼠皮毛主要是白色，但有黑色的斑块。遗传学分析表明，这种小鼠的其他组织也有同样的斑块，意味着注射入的胚胎细胞可以发育成任何细胞类型。这种能力甚至包括发育出生殖细胞，即精子和卵子的能力，因为雌性和雄性嵌合体交配可以生出一些全黑的后代，也就是说，这些后代完全来自他们所注射的胚胎细胞。注为了反映它们的多能性属性，这些胚胎细胞被命名为“胚胎干细胞”。

胚胎干细胞的发现，立刻为制造转基因小鼠的技术带来新灵感。人们不再把基因构件注射入受精卵，希望它能整合进入基因组中，开始对胚胎干细胞进行遗传修饰，再用它来繁育转基因小鼠。不过，这种方法有着与传统方法相同的局限性，也就是需要发现一种比传统方法更精准的手段来修改胚胎干细胞里的基因。最后，人们利用一种细胞中自然存在的过程实现了

这种精准性，这个过程叫“同源重组”，即两个含有相同或非常相似序列的DNA片段接触时发生的过程。当这样的两个片段很接近时，会触发一种细胞机制，使它们互相交换序列。事实上，这种机制是生物过程的核心，而如果没有这种过程，你和我都不可能存在。这个过程就是有性繁殖。

虽然一说到性，我们通常会联想到一些身体行为和感觉，但对于演化来说，性的首要目的是产生供自然选择作用的新性状。无性繁殖的生物也会产生新性状，比如细菌会产生对抗生素的抗性。这种改变是由突变产生，虽然概率可能只有百万分之一，但只需要有一个细菌产生对某种抗生素的抗性，它就可以把这种性状传给后代。突变也是包括人类在内的多细胞生物变异的根本来源，但因为它非常罕见，而且对于我们这样平均每25年才产生新一代个体的物种，突变发生得非常缓慢，与不到一小时就可以把自己复制一次的细菌完全不同。

但是，通过对父母的基因组里的遗传物质进行“混搭”，有性繁殖可以在一代的时间里就产生新性状。其中的原因，要从精子和卵子的形成说起。虽然人体细胞一般每个基因都有两个拷贝，但精子和卵子都只有一个拷贝。这种减少拷贝数的过程是必要的，因为精子和卵子会结合而形成新生命，如果没有这个过程，那么每形成一次后代，每个基因的拷贝数就要翻倍了。但是，精子或卵子是从睾丸或卵巢中的干细胞发育而来的，干细胞中每个基因有两个拷贝，一个来自母本基因组，一个来自父本基因组。在精子和卵子的发育过程中，母本和父本的染色体间发生了同源重组，交换相似的区域（见图2–6）。结果就是发育完成之后，每个精子或卵子都有一个独特的基因组。这就是为什么我们虽然与自己的兄弟姐妹有很多相似点，但在外貌和性格上也可能与他们非常不同。

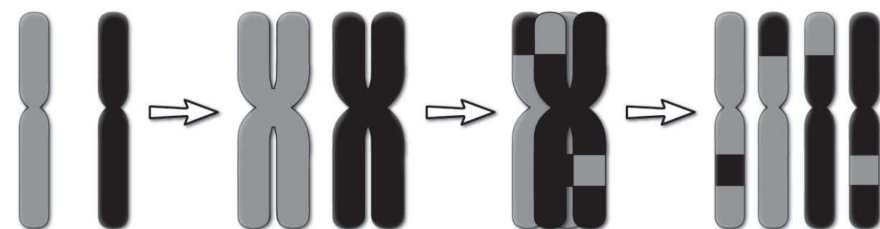


图2–6 性细胞形成过程中的同源重组

同源重组的第二个重要功能是在DNA修复方面。我们在第一章已经看到，从细菌到人类，生物都演化出修正DNA损伤的机制。同源重组也可以产生作用，因为发生双链断裂的序列可以利用未断裂的拷贝作为模板，用同源重组的方式进行修复。注这个过程到底有多重要，我们看看它导致的后果就知道了。就像我们在第一章谈到的，遗传母亲的乳腺癌1号基因突变的安吉丽娜·朱莉决定进行双乳切除术和卵巢切除术，证明了遗传性乳腺癌基因对癌症发生的影响。注其实，遗传性乳腺癌基因就是同源重组过程的核心组成部分（见图2–7）。注

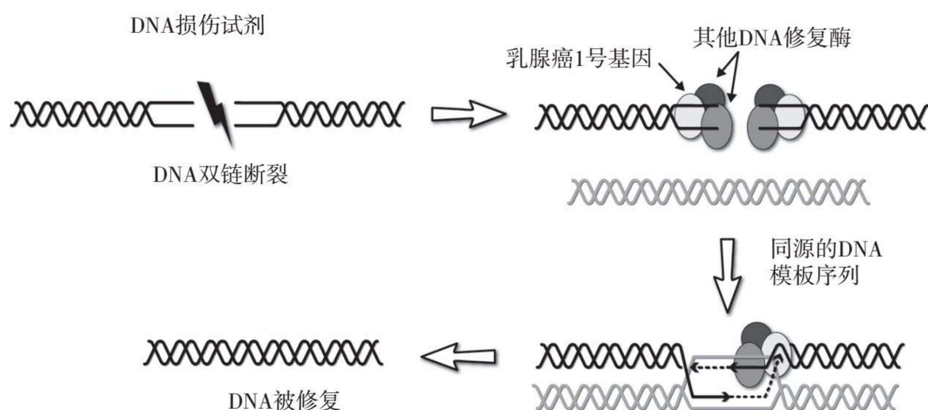


图2–7 乳腺癌1号基因参与同源重组的DNA修复机制

那么，为什么遗传性乳腺癌基因突变能影响像DNA修复这样的基本过程，还能存在于人体内所有细胞中，却只在乳腺或卵巢中致癌呢？一种解释是，这两种组织都在雌激素的刺激下进行快速细胞分裂，因此它们容易受到细胞分裂过程中DNA复制所产生突变的影响，它们更需要DNA修复机制的正常工作。注

同源重组与癌症的关系表明，它对维持正常的细胞功能很重要，而细胞中这种相似的DNA片段能够发生交换的能力，现在已经成为遗传工程中的关键工具。同源重组被用来精确修改胚胎干细胞中的基因，是由犹他大学的马里奥·卡佩奇（Mario Capecchi）和北卡罗来纳大学的奥利弗·史密斯（Oliver Smithies）两位科学家发现的。注同源重组在这种细胞类型中发生的概率极低，但1989年，卡佩奇和史密斯各自开发出能够选择出目标基因被成功改变的细胞的方法，即基因打靶注。他们通过巧妙的药物选

择，找出了百万分之一概率的同源重组事件，排除了基因构件整合到基因组中随机位置的情况，而后面这种情况比同源重组发生的概率要高得多。这个方法的关键在于选择带有新霉素的抗性基因（neo^R）、而不带有“自杀基因”胸苷激酶（tk）的细胞。新霉素的抗性基因存在于用于打靶的基因构件之中，而胸苷激酶在同源重组中不会进入基因组，只有在随机整合时才会（见图2–8）。

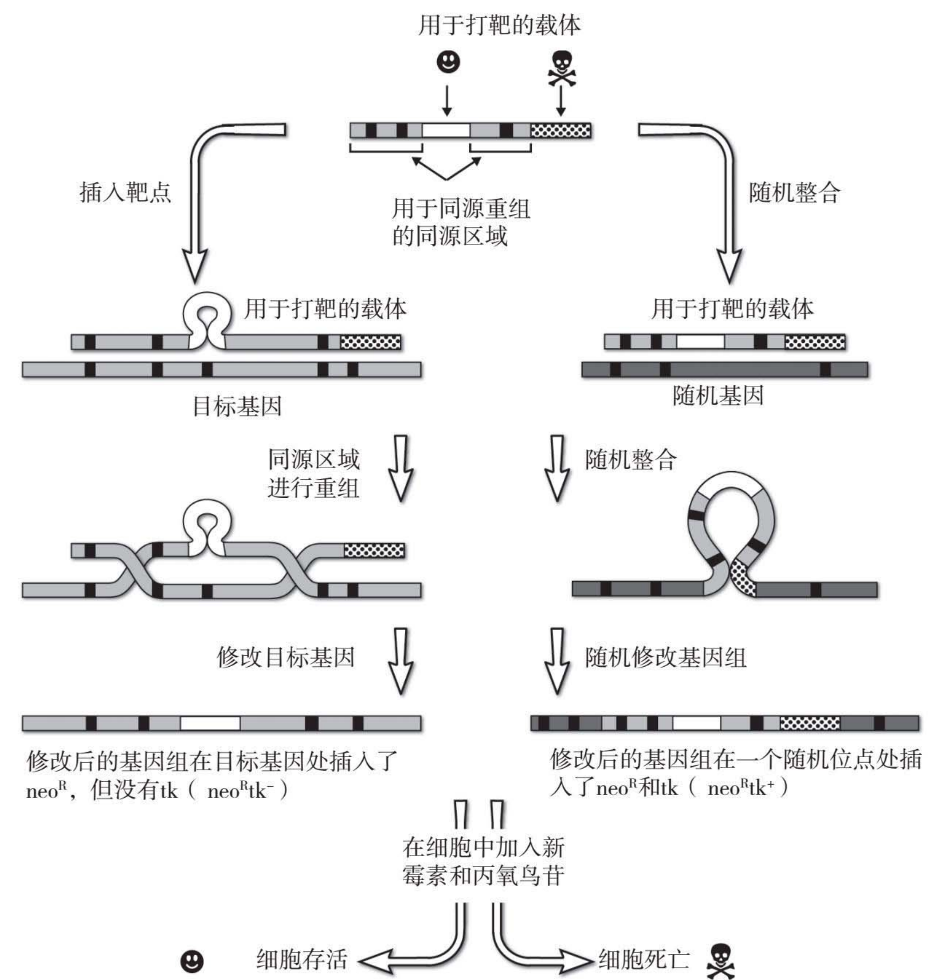


图**2–8** 选择胚胎干细胞中正确的基因打靶事件

基因打靶技术的开发给生物医学带来了革命，因为它使人们历史上第一次成功获得基因组被精确修改的小鼠，可以将它用于研究。2007年，卡佩奇、史密斯和马丁·埃文斯被授予诺贝尔生理学与医学奖，代表了这一技术

的重要性被认可。[注]谈到颁奖理由，诺贝尔奖委员会的约兰·汉松（Göran Hansson）说：“难以想象，如果没有这些用基因打靶技术创造出的小鼠模型，当代医学研究会是什么样子。能够在小鼠基因中制造可预测、可设计的突变，为发育生物学、免疫学、神经生物学、生理学和代谢研究带来了很多新的、深入的启示。”[注]

在这个发现中，卡佩奇的贡献尤其为人称道，因为他能活到成年就是一项奇迹，更别提他在科学上的贡献了。[注]他的外祖父不幸在“一战”中被自己的战友击中，而父亲作为一名战斗飞行员也在“二战”中丧生。在墨索里尼统治下的意大利，他的母亲积极投身战时的反法西斯活动，并在1941年被盖世太保[注]逮捕，关到了达豪集中营。卡佩奇当时只有4岁，他母亲事先安排的若自己被捕时照顾卡佩奇的措施不幸失败了。接下来的4年里，卡佩奇只能自己照顾自己，“有时露宿街头，有时加入其他流浪小孩的帮派，有时住在孤儿院里”。[注]他的母亲奇迹般地在达豪集中营活了下来。经过了一年的寻找，1946年，她终于在雷焦艾米利亚的一家医院里找到了卡佩奇，他住在遗弃儿童专用的小房间里，每天只靠一杯咖啡和又干又硬的剩面包过活。[注]

饿得半死的卡佩奇和母亲一起去了美国，在贵格会[注]公社中长大，最终成功进入麻省理工学院，然后是哈佛大学。在那里，他与DNA双螺旋结构的发现者之一吉姆·沃森一起工作，但在他前进的道路上还是困难重重。他第一次向美国国立卫生院申请研发基因打靶技术的基金时遭到了拒绝，因为这个目标“不值得追求”。[注]幸运的是，卡佩奇还是决定做了下去，而当他第二次申请研发基金时，受到了热烈欢迎，美国国立卫生院还加上了一句：“很高兴你没有听从我们的建议。”[注]

敲除和敲入

第一只由基因打靶技术产生的小鼠被称作“敲除小鼠”，因为经过改造，这种小鼠完全缺失某个特定的基因产物。[注]对敲除小鼠的研究现在是生物医学的常规操作。比如，我和同事最近就用基因打靶技术来研究一种叫作双孔通道的蛋白质，并发现它对新血管的形成、骨骼肌发育、心脏收缩、调节血糖等体内调节过程有重要作用。[注]敲除一个基因有时对身体功能有非常明显的效果，而一个基因功能的消失，产生的效果也可能远远小于想象，但这种情况发生的次数多得惊人。

对于这些没有效果的情况，我们一般认为，是由于生物体有一些补偿机制在胚胎发育时期增加了其他能够替代该缺失基因的基因表达。注为了克服这个问题，科学家设计出了巧妙的方法，等到小鼠成年后再敲除这个基因。比如，我们可以在胚胎干细胞中用一个“分子标签”来标记目标基因，当小鼠发育完全，通过给小鼠喂药，激活一个重组酶，就可以在成年小鼠中去除目标基因。注另一个复杂的因素是，一个基因可能在多个细胞类型和组织中发挥作用，而因为身体各部位之间的相互作用，我们很难分辨这个基因在各处的效果。为了解决这个问题，人们制造出带有重组酶基因的小鼠，但只在一些特定的细胞类型中启动重组酶，这样就可以只在某个组织（如只在大脑而不在身体其他部位）敲除基因，甚至可以只在大脑内的某些细胞类型中敲除基因（见图2–9）。注

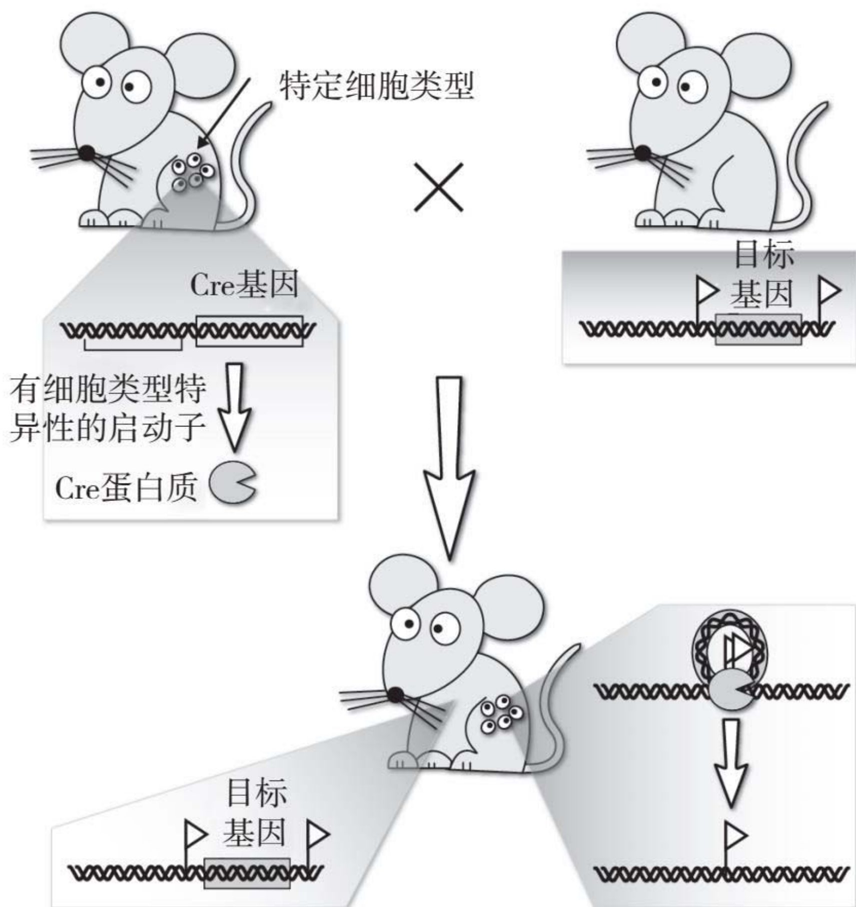


图2–9 小鼠中细胞类型特异的基因敲除

虽然把一个基因完全敲除，可以获得关于基因在体内正常功能的重要知识，还可以为那些因基因完全丧失功能而导致的人类疾病提供小鼠模型，但很多遗传病是由更微小的变化导致的。比如镰刀形细胞贫血症，仅仅因为血红蛋白中一个氨基酸的改变而产生严重威胁生命的病症。它会影响血红蛋白的携氧能力，并使患者的红细胞变成奇怪的镰刀形状。注再如，我和同事最近对一位不育男性的研究发现，他的精子之所以成活率较低，

是因为一种精子特异性的磷脂酶Cζ的蛋白质中一个氨基酸的改变，这个小小的氨基酸对激活卵子有重要作用。

为了研究这样的问题，我们也可以使用基因打靶技术来培育带有微小变化的小鼠。这个“敲入”方法还可以用来把荧光标签加到蛋白质上，让我们能够在特定细胞过程中追踪蛋白质的运动，为理解它的功能提供线索。而且，如果给一个只在一种细胞类型中出现的蛋白质加上标签，我们就可以把这个细胞类型用荧光“标记”出来，从而在活体动物中识别它，研究它的性质。这对于研究大脑尤其重要，因为我们可能很难通过形态特点区分大脑中不同的细胞类型。事实上，利用荧光标签，还有光本身，再加上基因敲除和转基因技术，人们能实现的事情就远远超过了简单识别活细胞内蛋白质的位置或者动物体内细胞的位置。现在，我们已经可以用光来激活细胞的功能活动，这项激动人心的技术正在革新我们对大脑和其他器官运转方式的理解。所以，让我们现在就来看看，光作为操纵生命的工具能给我们带来什么吧。

---

1. Frankenfood（食品怪物），是Frankenstein（弗兰肯斯坦）和food（食品）的组合词，弗兰肯斯坦是上文提到的文学作品中的科学怪人弗兰肯斯坦博士，后也指弗兰肯斯坦制造的怪物，现在泛指怪物。——译者注

2. 表观遗传，是指DNA序列不发生变化，而基因却发生了可遗传的改变。——编者注

3. 此处大鼠（rat）和小鼠（mouse）是两个不同的物种，而不是体型较大和体型较小的老鼠的意思。——译者注

4. 正文中没有详述，但这个发育过程指的是“减数分裂”，二倍体的体细胞通过减数分裂，遗传物质减半，产生单倍体的生殖细胞。——译者注

5. 基因打靶（gene targeting），指有针对性地改变目标基因，又译为基因靶向。——译者注

6. 盖世太保，即“国家秘密警察”，GESTAPO，汉语音译为“盖世太保”，是纳粹德国时期的秘密警察。——译者注

7. 贵格会，又称公谊会或教友派，是基督教新教的一个派别。——译者注

8. Wolpert, L., Is cell science dangerous? Journal of Medical Ethics 33: 345–8 (2007).

9. Ball, P., Worried when science plays God? It's only natural, The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/2015/feb/26/science-plays-god-threeparent-babies-sceptics> (2015).

10. Poulter, s., Britain to sprout 'Frankenfoods' after EU ruling: controversial crops could be grown from next year after being approved, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2909128/Frankenfoods-grown-Britain-year-EUruling-controversial-crops.html> (2015).

11. Watson, J. d., The Annotated and Illustrated Double Helix (simon & schuster, 2012),p. 209.

12. Parrington, J., The Deeper Genome (oxford University Press, 2015), pp. 33–8.

13. How the code was cracked, Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/educational/medicine/gene-code/history.html> (2014).

14. Norman, J., discovery of bacteriophages: viruses that infect bacteria, History of Information, <http://www.historyofinformation.com/expanded.php?id=4411> (2015)

15. The nobel Prize in Physiology or Medicine 1978, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1978/> (1978).

16. Pray L., Restriction enzymes. Nature Education 1: 38 (2008).

17. Roberts, R. J., How restriction enzymes became the workhorses of molecular biology. Proceedings National Academy Sciences USA 102: 5905–8 (2005).

18. The nobel Prize in Physiology or Medicine 1978, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1978/> (1978).

19. Birch, d., Hamilton smith's second chance, Baltimore Sun, <http://articles.baltimoresun.com/1999-04-11/news/9904120283_1_hamilton-smith-scientistnobel> (1999).

20. Birch, d., Hamilton smith's second chance, Baltimore Sun, <http://

articles.baltimoresun.com/1999-04-11/news/9904120283_1_hamilton-smith-scientistnobel> (1999).

21. Birch, d., Hamilton smith's second chance, Baltimore Sun, <http://articles.baltimoresun.com/1999-04-11/news/9904120283_1_hamilton-smith-scientistnobel> (1999).

22. Cohen, s. n., dnA cloning: a personal view after 40 years. Proceedings National Academy Sciences USA 110: 15521–9 (2013).

23. Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

24. Bacterial dnA: the role of plasmids, Biotechnology Learning Hub, <http://biotechlearn.org.nz/themes/bacteria_in_biotech/bacterial_dna_the_role_of_plasmids> (2014).

25. Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

26. Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

27. The banker and the biologist, <BBC News, http://news.bbc.co.uk/1/hi/magazine/7875331.stm> (2009).

28. Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

29. Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

30. Statistics and facts about the biotech industry, Statista, <http://www.statista.com/topics/1634/biotechnology-industry/> (2016).

31. Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

32. Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

33. Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

34. Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

35. Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

36. Brownlee, C., Biography of Rudolf Jaenisch. Proceedings National

Academy Sciences USA 101: 13982–4 (2004).

37. Brownlee, C., Biography of Rudolf Jaenisch. Proceedings National Academy Sciences USA 101: 13982–4 (2004).

38. Brownlee, C., Biography of Rudolf Jaenisch. Proceedings National Academy Sciences USA 101: 13982–4 (2004).

39. Brownlee, C., Biography of Rudolf Jaenisch. Proceedings National Academy Sciences USA 101: 13982–4 (2004).

40. Rudolf Jaenisch, Science Watch, <http://archive.sciencewatch.com/inter/aut/2009/09-mar/09marJaen/> (2009).

41. 1982: the transgenic mouse, University of Washington, <http://www.washington.edu/research/pathbreakers/1982b.html> (1996).

42. Stratton, K., Beyond luck, Bellwether, <http://www.vet.upenn.edu/docs/defaultsource/Research/brinster-story_bellwether.pdf?sfvrsn=0> (2012).

43. Jiang, t., Xing, B. and Rao J., Recent developments of biological reporter technology for detecting gene expression. Biotechnology Genetic Engineering Revolution 25:41–75 (2008).

44. Gallagher, s., seeing the knee in a new light: fluorescent probe tracks osteoarthritis development, Tufts Now, <http://now.tufts.edu/news-releases/seeing-knee-new-lightfluorescent-probe-tracks-osteoarthritis-development#sthash.eVnoQk7g.dpuf>(2015).

45. Gallagher, s., seeing the knee in a new light: fluorescent probe tracks osteoarthritis development, Tufts Now, <http://now.tufts.edu/news-releases/seeing-knee-new-lightfluorescent-probe-tracks-osteoarthritis-development#sthash.eVnoQk7g.dpuf>(2015).

46. Szabala, B. M., osipowski, P. and Malepszy, s. transgenic crops: the present state and new ways of genetic modification.Journal of Applied Genetics 55: 287–94 (2014).

47. Rutherford, A. Why GM is the natural solution for future farming, The Guardian,<http://www.theguardian.com/science/2015/jan/31/gm-farming-naturalsolution> (2015).

48. GM (genetic modification),Soil Association, <http://www.soilassociation.org/gm>(2015).

49. Gilbert, n., Case studies: a hard look at GM crops. Nature 497: 24–6 (2013).

50. Gilbert, n., Case studies: a hard look at GM crops. Nature 497: 24–6 (2013).

51. GM genocide?, The Economist, <http://www.economist.com/blogs/feastandfamine/2014/03/gm-crops-indian-farmers-and-suicide> (2014).

52. Gilbert, n., Case studies: a hard look at GM crops. Nature 497: 24–6 (2013).

53. Terminator gene halt a 'major U-turn', BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/465222.stm> (1999).

54. Reinhardt, C. and Ganzel, W., the science of hybrids, Wessel's Living History Farm,<http://www.livinghistoryfarm.org/farminginthe30s/crops_03.html> (2003).

55. Terminator gene halt a 'major U-turn', BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/465222.stm> (1999).

56. Terminator gene halt a 'major U-turn', BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/465222.stm> (1999).

57. Are genetically modified plant foods safe to eat?Green Facts, <http://www.greenfacts.org/en/gmo/3-genetically-engineered-food/4-food-safety-labelling.htm> (2015).

58. GM food study was 'flawed',BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/346651.stm> (1999).

59. GM food study was 'flawed',BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/346651.stm> (1999).

60. Vidal, J. and tran, M., Cut use of antibiotics in livestock, veterinary experts tell government, The Guardian, <http://www.theguardian.com/uk-news/2014/jul/07/reduce-antibiotics-farm-animals-resistant-bacteria> (2014).

61. McKie, R., After 30 years, is a GM food breakthrough finally

here?,The Guardian,<http://www.theguardian.com/environment/2013/feb/02/genetic-modification breakthrough-golden-rice> (2013).

62. McKie, R., After 30 years, is a GM food breakthrough finally here?,The Guardian,<http://www.theguardian.com/environment/2013/feb/02/genetic-modification breakthrough-golden-rice> (2013).

63. Rutherford, A. Why GM is the natural solution for future farming, The Guardian,<http://www.theguardian.com/science/2015/jan/31/gm-farming-naturalsolution> (2015).

64. Genes and human disease, World Health Organization, <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html> (2016).

65. Why use gene therapy for cystic fibrosis?Oxford University Gene Medicine, <http://www.genemedresearch.ox.ac.uk/genetherapy/cfgt.html> (2012).

66. Stem cell and gene therapy, Immune Deficiency Foundatio, <http://primaryimmune.org/treatment-information/stem-cell-and-gene-therapy/> (2015).

67. Why use gene therapy for cystic fibrosis?Oxford University Gene Medicine, <http://www.genemedresearch.ox.ac.uk/genetherapy/cfgt.html> (2012).

68. Kay, M. A., Glorioso, J. C. and naldini, L., Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. Nature Medicine 7: 33–40(2001).

69. Life cycle of HIV, a retrovirus, Sinauer Associates, <http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/lifecyclehiv.html> (2002).

70. Journal of Clinical Investigation, Why gene therapy caused leukemia in some ‘boy in the bubble syndrome’ patients, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/08/080807175438.htm> (2008).

71. Geddes, L., ‘Bubble kid’ success puts gene therapy back on track, New Scientist,<https://www.newscientist.com/article/mg22029413-200-bubble-kid-successputs-gene-therapy-back-on-track/>

(2013).

72. Genes and human disease, World Health Organization, <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html> (2016).

73. Lewis, R. A., stem cell legacy: Leroy stevens, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/12717/title/A-stem-Cell-Legacy--Leroy-stevens/>(2000).

74. Prasad, A., teratomas: the tumours that can transform into 'evil twins', The Guardian,<http://www.theguardian.com/commentisfree/2015/apr/27/teratoma-tumour-eviltwin-cancer> (2015).

75. Lewis, R. A., stem cell legacy: Leroy stevens, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/12717/title/A-stem-Cell-Legacy--Leroy-stevens/>(2000).

76. Lancaster, C., How teratomas became embryonic stem cells, 24th International Congress of History of Science, Technology and Medicine, <http://www.ichstm2013.com/blog/2013/05/30/how-teratomas-became-embryonic-stem-cells/> (2013).

77. Lancaster, C., How teratomas became embryonic stem cells, 24th International Congress of History of Science, Technology and Medicine, <http://www.ichstm2013.com/blog/2013/05/30/how-teratomas-became-embryonic-stem-cells/> (2013).

78. Lancaster, C., How teratomas became embryonic stem cells, 24th International Congress of History of Science, Technology and Medicine, <http://www.ichstm2013.com/blog/2013/05/30/how-teratomas-became-embryonic-stem-cells/> (2013).

79. Prelle, K., Zink, n. and Wolf, E., Pluripotent stem cells: model of embryonic development, tool for gene targeting, and basis of cell therapy. Anatomia, Histologia,Embryologia 31: 169–86 (2002).

80. Krejci, L., Altmannova, V., spirek, M. and Zhao, X., Homologous recombination and its regulation. Nucleic Acids Research 40: 5795–818 (2012).

81. Otto, s., sexual reproduction and the evolution of sex. Nature

Education 1: 182(2008).

82. Laden, G., How long is a human generation? Science Blogs, <http://scienceblogs.com/gregladen/2011/03/01/how-long-is-a-generation/> (2011).

83. Todar, K., the growth of bacterial populations, Online Textbook of Bacteriology, <http://textbookofbacteriology.net/growth_3.html> (2012)

84. Moulton, G. E., Meiosis and sexual reproduction, Infoplease, <http://www.infoplease.com/cig/biology/meiosis-sexual-reproduction.html> (2015).

85. Moulton, G. E., Meiosis and sexual reproduction, Infoplease, <http://www.infoplease.com/cig/biology/meiosis-sexual-reproduction.html> (2015).

86. Krejci, L., Altmannova, V., spirek, M. and Zhao, X., Homologous recombination and its regulation. Nucleic Acids Research 40: 5795–818 (2012).

87. Jones, s., Angelina Jolie's aunt debbie Martin dies of breast cancer, The Guardian, <http://www.theguardian.com/film/2013/may/27/angelina-jolie-aunt-debbiemartin-dies-breast-cancer> (2013).

88. Powell, s. n. and Kachnic, L. A. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, dnA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. Oncogene 22: 5784–91 (2003).

89. Welcsh, P. L. and King, M., BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. Human Molecular Genetics 10: 705–13 (2001).

90. The nobel Prize in Physiology or Medicine 2007, Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/> (2007).

91. The nobel Prize in Physiology or Medicine 2007, Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/> (2007).

92. Connor, s., the breakthrough of 'gene targeting', The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/the-breakthrough-of-

gene-targeting-394494.html> (2007).

93. Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

94. Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

95. Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

96. Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

97. Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

98. Babinet, C. J., transgenic mice: an irreplaceable tool for the study of mammalian development and biology. American Society of Nephrology 11: s88–s94 (2000).

99. Parrington, J. and tunn, R., Ca(2+) signals, nAAdP and two-pore channels: role in cellular differentiation.Acta physiologica (Oxford) 211: 285–96 (2014).

100. Berridge, M. J., Bootman, M. d. and Roderick, H. L., Calcium signalling: dynamics,homeostasis and remodelling. Nature Reviews. Molecular and Cell Biology 4: 517–29(2003).

101. Babinet, C. J., transgenic mice: an irreplaceable tool for the study of mammalian development and biology. American Society of Nephrology 11: s88–s94 (2000).

102. Babinet, C. J., transgenic mice: an irreplaceable tool for the study of mammalian development and biology. American Society of Nephrology 11: s88–s94 (2000).

103. A case study of the effects of mutation: sickle cell

anemia,Understanding Evolution,<http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/mutations_06> (2016).

104. Kashir, J., Heindryckx, B., Jones, C., de sutter, P., Parrington, J. and Coward K.,oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility. Human Reproduction Update 16: 690–703 (2010).

105. Babinet, C. J., transgenic mice: an irreplaceable tool for the study of mammalian development and biology. American Society of Nephrology 11: s88–s94 (2000).



第三章
作为生命工具的光

没有光，生命将是什么样子？从启蒙之初，人类就认识到太阳光对人类存在的核心作用，在各种宗教经文中，光对生命的诞生有无限的重要性。《圣经》中，神说：“要有光！”而对太阳的崇拜在古埃及人、阿兹特克人和凯尔特人等的宗教信仰里占据重要位置。注这种对光的重要性的古老认识，反映出太阳光是地球生态系统的根本能量来源。植物通过光合作用把太阳能转化为有机分子，像我们这样的动物要么直接食用植物，要么食用其他动物间接消耗这些有机物。光为细胞活动提供适合的温度，让它能够以合理的速率进行，也让我们得以看到周围的环境。正因为光对生命如此重要，从简单的微生物到人类，各种生物都演化出探测昼夜变化的细胞和生理机制。注我们的生物钟告诉我们什么时候应该上床睡觉，也会调节我们的代谢活动。正是因为生物钟，我们才会遭受时差之苦，而根据近期的研究，很多夜班工人容易产生健康问题，也是因为正常的基因活动规律受到了干扰。注

不仅如此，生物也发展出直接感受太阳光的方法，从单细胞藻类细胞膜上的光敏小孔到蠕虫皮肤上调节运动的感受器，还有我们结构精美的眼睛，让我们得以看到一个色彩缤纷而又高度清晰的世界。注一些生物甚至会发光。萤火虫会发出有规律的荧光来求偶，让它们栖息的树林看上去就像童话般的仙境。注发光的注陆生生物还包括一些种类的真菌和东南亚发现的一种热带蜗牛。注然而，大部分的发光生物是海生生物，从微小的浮游生物到较大的水母、鱿鱼和很多种类的鱼，都可以发光。光可以被用来吸引猎物，如鮟鱇鱼背上有个发光的“钓竿”，用来吸引小鱼游入它凶恶的大嘴；光还可以用来防御，就像幽灵蛸（又名吸血鬼乌贼）不喷墨汁，而是喷出发光的黏液来恐吓、混淆和拖延捕食者。注

多年以来，科学家们一直试图理解生物如何感受光和产生光，而最近，我们开始以光作为一种工具，来操控生命活动。当然，光作为重要的生物学工具已经有几个世纪了，比如最早的光学显微镜让我们看到了生命体中肉眼不可见的那一面。牛津大学的罗伯特·胡克（Robert Hooke）是最早的显微镜制造者之一，并用它研究自然世界。1665年，他将自己的发现著成《显微图谱》（*Micrographia*）一书，成为世界上第一本科学畅销书。[注]一些人对他画的图颇有微词，比如对昆虫复眼的描绘，因为胡克揭开的微观世界看起来太陌生了！胡克研究的对象之一是一个软木塞。他发现这个软木塞由很多小单元组成，并把它们命名为“细胞”，这个词也指修道士或犯人住的房间。[注]现在，我们认为细胞是生命的基本单位。

第一个看到活的动物细胞的人是安东尼·列文虎克（Antonie van Leeuwenhoek），他在荷兰的代尔夫特生活与工作，与画家维米尔生活在同一时代。作为一个透镜制造专家，他制造的显微镜的分辨率直到19世纪才有人有能力进行改善。[注]1677年，列文虎克用显微镜研究自己的精液，在历史上首次观察到了活的精子细胞，有特征性的头尾结构，列文虎克把它描述为“像蛇一样运动，又像鳗鱼在水里游似的”。[注]他把这项发现展示给英国皇家学会的会长萨默斯勋爵，还小心翼翼地附言说，“这个研究素材并非来自我罪恶地玷污自己，而是夫妻间亲热的残余。如果阁下对这些观察结果感到恶心或冒犯，就当作私下交流，无论发表或摧毁，悉听阁下处置”。[注]列文虎克其实很喜欢自我实验，他曾经把一只装了三只虱子的袜子系在腿上25天，来评估它们的繁殖能力。[注]用这种方法，他测出两对儿虱子可以在仅仅8周内就产生10 000只后代。至于他的妻子科妮莉亚（Cornelia）对此怎么想，倒是没有记录。

后来，人们对于更高倍显微镜的研发，使我们能够看到细胞核等细胞内部的结构。但是，光学显微镜的放大倍数有一个内在的局限性，那就是光本身的波长。为了解决这个问题，科学家转向了波长更小的电子。使用电子显微镜，人们首次看到亚细胞结构的精微细节。[注]近期，电子显微技术的发展，意味着我们可以在原子水平上研究蛋白质等重要生物分子的结构了。[注]不过，这种显微技术也有缺点：它需要在真空中进行，并且只能显示比较致密、能够使电子射线发生偏移的结构。也就是说，这项技术只能用于观察用带有被致密电子的重金属染色过的死细胞。[注]

蛋白质控制着细胞活动，而研究特定蛋白质功能的方法之一是研究它在细胞内的定位。若一个蛋白质定位在细胞核中，它便有可能参与开启或关闭其他基因；若一个蛋白质在细胞膜上，它便有可能调节物质进出细胞或者

介导细胞之间的相互作用。鉴定蛋白质在细胞内定位的方法之一是利用可以特异识别蛋白质的抗体，这些抗体一般带有荧光分子的“标签”。这种方法的威力，从我和同事最近在牛津大学进行的一项研究中可以得见。我在第二章曾经提到，我的研究兴趣之一是精子中叫磷脂酶Cζ的蛋白质，我认为它参与受精过程中可以激活卵子并使卵子发育成胚胎。[注]我们已经确认了磷脂酶Cζ这个功能，证据之一就是抗体标记表明磷脂酶Cζ位于精子的头部，并精确定位于卵细胞的激活信号应处的位置，也就是最先与卵子接触的部位。[注]不仅如此，我们还分析了携带磷脂酶Cζ突变的不育男性的精子，发现其突变蛋白质的定位发生错误，也就妨碍了它的正常功能。[注]

以上这类研究使用的是光学显微镜，如果用金一类的重金属标记抗体，则可以用电子显微镜在亚细胞结构中准确定位蛋白质。2013年，肯塔基大学的格雷戈里·弗罗连科夫（Gregory Frolenkov）及其同事用此方法揭示了PCDH15（内耳中毛细胞内原钙黏蛋白15）和CDH23（钙黏蛋白23）两个蛋白质间精确的相互作用，从而确定了它们在听觉活动中的作用。[注]弗罗连科夫说，这项研究“揭示了一个对于正常听力的发育、维持和重建都很关键的过程中的细节”。[注]因为PCDH15和CDH23两个基因的突变可能与一种叫作厄舍综合征的听力障碍有关，这个信息也许有助于给这种类型的听力障碍病症设计新的治疗措施。

有生命的调色板

虽然把显微技术和抗体标记相结合的方法有诸多好处，但这种方法只能在死细胞中进行，因为要用福尔马林之类的化学固定剂把细胞结构固定，所以细胞膜也会被表面活性剂破坏。这些操作是必需的，因为抗体不能穿过活细胞的细胞膜。但是，这种分析方法是把细胞作为静态物体来认识，而不是真实状态下的动态体系。如果可以在活细胞中标记蛋白质，不需要杀死细胞就可以看到蛋白质的活动，结果又会如何？这个想法现在已经成为现实。这项新技术的起源值得一提，因为它告诉我们，对生物医学产生重要影响的发现有时并不来自对实用价值的追求，而是纯粹对自然世界的好奇心。

在这个故事中，是一位叫下村修（Osamu Shimomura，或译下村脩）的日本科学家的好奇心最终产生了一项新科技。下村修出生于长崎[注]，1945年时他16岁，在那场毁灭了城市的原子弹袭击中幸运地活了下来。当时，他距离爆炸中心只有7.5英里[注]。[注]尽管这场爆炸表明了对原子

物理学的应用有时可以是灾难性的，但它并没有摧毁下村修对科学日益增长的热情。在名古屋大学学习化学时，下村修对海萤十分着迷。那是一种发蓝光的小型甲壳纲动物，在广岛附近的高根岛和生口岛的海里非常多。1956年，下村修还是研究生时，他决定尝试分离这种生物中的发光物质——荧光素，尽管当时美国研究者已经尝试了20多年还徒劳无获。努力了10个月，下村修也没有成功，直到一个晚上他“不小心”在海萤提取物中加入了一种强酸。第二天早上，他看见荧光素结晶了。“那次成功给我带来了对未来的希望，一扫‘二战’结束以来的灰暗情绪，”他后来回忆道，“我太激动、太高兴了，当晚彻夜难眠。”

后来，下村修搬到美国，成为马萨诸塞州鳕鱼角附近的伍兹霍尔海洋生物学实验室的研究人员，开始研究发光的水母。下村修发现它们生动的色彩是两种蛋白质的产物：接触钙离子能发出蓝光的水母素和距离水母素发出的光很近时才能发光的绿色荧光蛋白。因为水母素与钙接触可以发光，科学家们意识到可以用它来探测细胞内钙离子的浓度变化。这种钙“信号”会把细胞外的信息传递给细胞内的各种效应蛋白，而效应蛋白在生物体内承担重要任务，比如调节心脏收缩，胰脏中胰岛素的分泌以及脑中神经递质的释放。

同在伍兹霍尔海洋生物实验室的莱昂内尔·贾菲（Lionel Jaffe）和同事利用水母素发现，在精子激活卵子的过程中，钙信号起到了关键作用。他们把水母素注射入鱼卵，然后在显微镜下加入鱼的精子。在精子与卵子融合时，他们观察到一阵强烈的光，从精卵融合位点出发，像森林大火一样在卵细胞中传播。2002年，我和同事发现了精子蛋白磷脂酶Cζ，随后证明它能激活生物卵细胞中的钙信号。香港科技大学的安德鲁·米勒（Andrew Miller）则用水母素研究钙信号在斑马鱼发育过程中的作用。这是一个研究脊椎动物发育的理想物种，因为斑马鱼的胚胎在母体外发育，而且通体透明，因此可以对活胚胎进行荧光成像。米勒和他的团队用此方法证明，很多不同幅度和形态的钙信号调控了胚胎发育的各个关键阶段，从身体主要胚层的建立，到心脏、大脑等特化的组织器官的发育，钙信号都参与其中。

虽然水母素成为研究钙信号的重要工具，但对生物医学产生更大影响的其实是下村修对绿色荧光蛋白的发现。分离出编码此蛋白的基因之后，就可以把绿色荧光蛋白的基因序列与其他基因拼接在一起，使其他基因的蛋白质产物变得“可视化”了。对此做出突出贡献的是哥伦比亚大学的马丁·查尔菲（Martin Chalfie）和加利福尼亚大学圣地亚哥分校的钱永健

（Roger Tsien），他们开发了绿色荧光蛋白的这种用法。这个能够给基因及其蛋白质产物加上标签的能力给细胞生物学带来了一场革命，使我们可以在活细胞中追踪蛋白质的运动。钱永健创造了一系列不同颜色的荧光蛋白，它们能在不同波长的光下发出荧光，这意味着我们可以使用不同颜色的标签同时研究两个或多个蛋白质在细胞中的定位。由于对绿色荧光蛋白的发现和对其相关技术的发明，下村修、查尔菲和钱永健在2008年获得了诺贝尔化学奖。[注]

现在，用荧光标签来标记蛋白质是一种常规方法，研究者用它来追踪细胞中蛋白质的运动，为理解它们的功能提供重要的线索。2012年，我和同事用这个方法研究了双孔通道蛋白如何产生防御功能，使身体免受感染或癌症的侵袭。[注]细胞毒性T细胞是白细胞的一种，它可以识别被感染或发生癌变的细胞，与其形成连接，向其中注入摧毁细胞的有毒物质，从而杀死这些细胞。通过用红色荧光标签对双孔通道蛋白进行标记，并在体外培养的人细胞毒性T细胞中表达带荧光的双孔通道蛋白，我们发现在这种T细胞与受感染细胞接触时，双孔通道蛋白会移动到接触点，激发能调控T细胞杀死病变细胞的钙信号。[注]这样的信息可以帮助人们设计促进这种防御功能的新药。

绿色的精与卵

我们可以从体外培养的细胞中获得很多知识，但它们所能反映身体活动的复杂性是有限的。一种尤其强大的对蛋白质标记的用法，是把这种技术和转基因技术结合起来，创造出细胞中表达有带标记的蛋白质的动物。这里要讲到的一项研究是关于线粒体遗传的。线粒体是一种亚细胞结构，能够产生人体所需的大部分能量。它还有一个特征，就是具有区别于细胞核中基因组、拥有自己的DNA基因组，这个特点也反映出线粒体的起源——大约在15亿年前，某种自由生活的细菌被我们的单细胞祖先吸收到体内，二者形成了一种互惠关系：线粒体贡献能量，宿主细胞则提供庇护。[注]

线粒体对多细胞生命有多么重要，从氰化物的效果中就可以看出来。氰化物会阻碍这些微型“发电厂”产生能量，几乎能立即致人死亡。[注]如果一些人的线粒体基因组中有突变，线粒体产生能量的能力就会降低，[注]而首当其冲的是那些需要很多能量的过程，比如视觉、肌肉收缩和脑中神经冲动的传导。因此，线粒体基因缺陷与肌无力、神经系统疾病和一种中年发病的失明有一定的关联，具体的症状取决于突变的基因和这个基因在产能过程中特定的作用。但是，这些疾病有一个共同点——它们都是通过母

亲遗传的。

这种遗传规律意味着人类胚胎只能从卵细胞而不是精子中获得线粒体，对其中的原因曾经有很长一段时间人们都不太清楚。卵子的确比精子体积大得多，贡献的线粒体自然也比较多，但精子中也是有线粒体的。事实上，精子需要线粒体为它快速摆动的尾巴提供能量。对于受精过程的研究表明，在两个细胞融合时，整个精子都被卵细胞吞了进去。所以，到底为什么没有任何精子中的线粒体DNA传递到下一代呢？

为了找出这个原因，2001年东京都临床医学综合研究所的米川博通（Hiromichi Yonekawa）繁育出一种转基因雄性小鼠，并用绿色荧光蛋白标记了一个只存在于线粒体中的蛋白质。这就相当于给线粒体打上了荧光标记，于是米川博通的团队就可以追踪该小鼠的精子线粒体在受精过程中的运动。精子的线粒体集中在精子中段，也就是精子头部和尾部之间的区域，用荧光显微镜很容易看到它们。研究者发现，在精子与卵子结合的那一刻，还可以看见带荧光的线粒体与精子其他部分一起被卵细胞吞入，随后荧光就突然消失了。后续的研究揭示出，卵细胞有一种识别并摧毁雄性线粒体的机制，不过具体原因还不清楚。

还有一些使用绿色荧光蛋白技术理解生殖过程的研究，可能对医学乃至社会的未来都有重要意义。它们对一个在人们心中根深蒂固的观念发起挑战。这个观念认为，女性与生俱来的卵细胞储备是有限的，在一生中逐渐消耗，在停经时耗尽。但是，现在看来，女性有可能在正常生育年龄以后还有产生可育的卵细胞的能力。这个想法是麻省总医院的乔纳森·蒂利（Jonathan Tilly）在2004年首次提出的，因为我们已经知道其他哺乳动物的卵巢中，无论年轻还是年老，都存在着干细胞，具有发育为可育卵子的潜能。2009年，上海交通大学的吴际和同事分离并培养了这些推测的干细胞，并用表达绿色荧光蛋白的病毒感染它们，然后把这些细胞注射入已绝育的雌鼠的卵巢后，小鼠生出了带有绿色荧光蛋白的后代，由此证明是注射入的干细胞产生了这些后代。2012年，蒂利和同事在人体卵巢中也发现了类似的干细胞。在用表达绿色荧光蛋白的病毒感染这些细胞之后，他们表明，这些干细胞可以在植入小鼠体内的人类卵巢组织中产生带绿色荧光蛋白的卵细胞（见图3–1）。

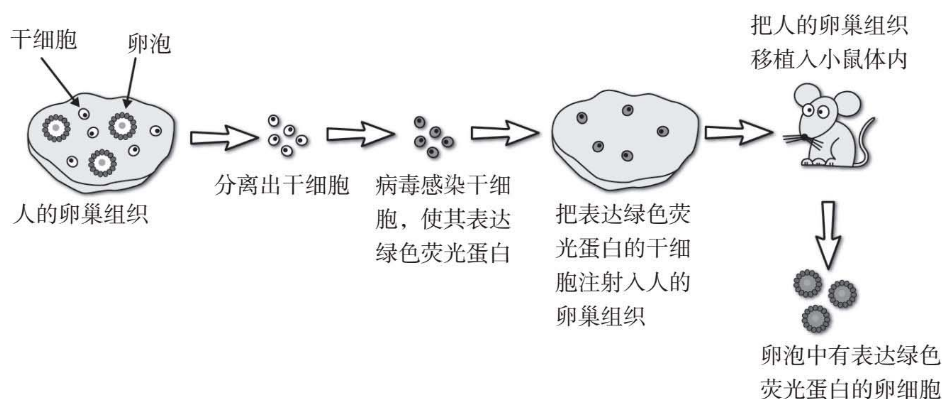


图3–1 卵巢含有能够产生卵细胞的干细胞

不是所有人都相信小鼠或人的卵巢中存在能产生卵子的干细胞。一些批评者认为，之所以在第一个研究中看到那些结果，是因为绝育手段并不完全有效，而病毒把发光的绿色荧光蛋白传到了小鼠残余的卵巢里的正常卵细胞之中。注类似的情况也可以解释第二个实验中，人类卵巢干细胞看起来像是产生了带绿色荧光蛋白的卵细胞，而且至少有4个研究团队没能重复蒂利或吴际的发现。“我们马上重复了这个实验……但一直没能取得这样的干细胞。”瑞典哥登堡大学的刘奎教授说。注然而，一个曾高调批评蒂利的、爱丁堡大学研究卵细胞成熟过程的科学家伊夫琳·特尔弗（Evelyn Telfer）已经改变了立场，开始支持卵巢干细胞的存在。注特尔弗说，她被蒂利分享的数据和她访问实验室时蒂利的“坦诚和勤奋”打动了。注蒂利和特尔弗都相信，女性停经的原因可能不是缺少卵细胞，而是缺少卵巢中支持和滋养卵细胞的细胞。

我们能“哄骗”已停经的女性卵巢中的干细胞，使其产生可育卵子吗？如果能做到这一点，就可以帮助那些过早停经、错过生育机会的女性。另外，超过正常生育年龄已久的女性也可以用这种方法受孕，不过这个想法比较有争议。还有，因为停经与骨质疏松、心脏病和癌症等健康风险有关，找到人工维持卵细胞生成、刺激卵细胞激素分泌的方法，总体上对女性健康非常有益。“保持卵巢功能，对女性衰老过程中的身体健康大有益处，这一点是很清楚的，”蒂利说，“对我而言，这里有一个更大的宝藏，就是衰老本身。这些干细胞可能会为我们解决衰老这个极其重要的问题提供一个方向。”注

可视化的脑

荧光标记和转基因技术的结合为我们理解生殖过程带来了宝贵的启示，但它最重要的应用是在脑研究方面。人脑是宇宙中已知的最复杂的物体，包含1 000亿个神经细胞（神经元），其间有100万亿次连接。[注]尽管小鼠的脑细胞数量是人类脑细胞数量的千分之一，但小鼠的脑细胞也是高度复杂的。[注]人类和小鼠的脑在功能上有很多相似之处。最近一项研究表明，这两个物种在迷宫中找路时，他们使用大脑的方式惊人地相似。[注]研究小鼠脑中不同的细胞类型如何连接到一起及其独特的电性质（大脑可以被看作一个巨型电路板），可以为理解人脑功能带来重要启示。

把只在特定类型神经元中表达的基因附近的DNA调控元件与荧光报告基因连到一起，所组成的构件可以用来制造转基因小鼠，使小鼠只在这些细胞类型中表达荧光。这项技术给脑科学家带来了至关重要的新资源，[注]让我们可以通过荧光识别特定的细胞类型。其中有一个方法叫“脑彩虹”，是由哈佛大学的杰夫·里奇曼（Jeff Lichtman）和乔舒亚·萨内斯（Joshua Sanes）开发的。“就像电视机显示屏混合红、绿、蓝三色能产生范围很广的颜色一样，在神经元中，三种及三种以上荧光蛋白的自由组合，可以产生很多不同的色调。”里奇曼说。[注]“脑彩虹”技术让我们能够用90个不同颜色一次标记上百个神经元，所产生的图像即便挂在当代美术馆中都不会显得突兀。

这些研究展现出不同类型的神经元在脑中独特的分布，同时让我们看到了各个神经元错综复杂的3D结构。大脑就像一个茂密的森林，其中的树木“神经元”互相接近、环绕、层叠，树枝和树根相互交缠。[注]用荧光标记单个神经元，不仅能够揭示出“树干”细胞体的形态，还标出了它夹杂在相邻神经元的根枝之间的“树根”和“树枝”。利用不同颜色的荧光标签，脑研究者能够了解不同类型的神经细胞之间的连接以及它们在功能上的相互作用。[注]用绿色荧光蛋白技术所描绘的详细的脑显微解剖图，使用识别特定神经元所产生的蛋白质的抗体也能实现，除了一点：抗体染色只能应用于死细胞，而荧光标记使科学家能够标记活细胞。科学家还可以在大脑中插入微电极，测量发光的神经元的电性质。测量的对象包括神经元的“根”和“枝”，它们能从其他细胞接收信号并发送细胞自己的应答。这些电性质可以为我们提供关于神经元功能的线索。

人们用这种方法研究了参与形成嗅觉和味觉的神经元。对于这些感觉的分子基础的主要认识，是1991年由哥伦比亚大学的理查德·阿克塞尔（Richard Axel）和琳达·巴克（Linda Buck）贡献的。[注]当时他们试图理解鼻腔内部表皮上的大约500万个神经元是如何给大脑传递感觉信息的。这里的每个神经元都有像头发丝一样的突起，它们可以探测不同气味

的分子并把信息传送到脑中的嗅球。嗅球位于脑的前部，就像一个清算中心，它可以把鼻子探测到的气味信息传递给脑中处理意识和思想的大脑皮层，也传到处理情绪的边缘系统。[注]

在阿克塞尔和巴克的发现之前，鼻腔内部神经元的细胞膜上的“受体”蛋白的身份一直不清楚。为了鉴定它们，阿克塞尔和巴克决定寻找只在这些神经元内表达的基因，认为其中一些基因可能会编码嗅觉受体。最初的搜索一无所获，后来阿克塞尔才意识到问题所在：“气味受体有很多种，每一种的表达水平都非常低。”[注]巴克想出了一个主意：嗅觉受体可能与已知的参与其他感觉过程的蛋白质具有相似的特征。这个已知蛋白质是视紫红质，它在眼睛中的视锥细胞中的表达让我们有了视觉。果然，搜寻与视紫红质相似的基因，揭开了一个巨大的基因家族，其中每个基因都在鼻腔内的特定神经元中表达。事实上，气味受体基因一共有大约1 000个，这带来了一个问题：1 000种受体怎么能让一般人探测和记忆10 000种不同的气味？巴克把这个过程比作用不同的字母拼成单词。“就像把字母表中的字母以不同方式组合到一起形成单词一样，把受体以不同方式组合在一起就得到了不同气味。”她说。[注]由于这项发现，阿克塞尔和巴克在2004年被授予诺贝尔生理学或医学奖。[注]

气味受体在鼻子中探测到气味，可是这个感觉信息是如何传递到脑中的呢？绿色荧光蛋白技术在这里派上了大用场。彼得·曼巴茨（Peter Mombaerts）曾是阿克塞尔实验室的一员，他后来在洛克菲勒大学成立了自己的研究组，用绿色荧光蛋白标记了其中一个气味受体基因。[注]然后，他繁育了一只敲入小鼠，在小鼠中表达了绿色荧光蛋白修饰过的受体。通过研究敲入小鼠脑中荧光的分布，他对于这些探测气味的神经元有了一个惊人的发现。

神经元有很多个输入端（“树突”）和一个输出端（“轴突”，见图3–2）。轴突可能短于一毫米，也可能像脊髓中神经元的轴突那样有一米多长。[注]绿色荧光蛋白标记让我们能够追踪探测气味的神经元的轴突，看到它们从鼻腔内部一直延伸到脑中。虽然那些被标记的表达同一种气味受体的细胞都随机分散在鼻腔表面，但在大脑中，它们都汇集在嗅球中特定的一点。[注]这是一种无与伦比的导航能力，就像一个盲人仅凭触觉在几千人中横穿足球场一样。后续的研究表明，在轴突发育过程中，特定的气味受体会与其他蛋白质相互作用，引导轴突长到正确的方向。[注]

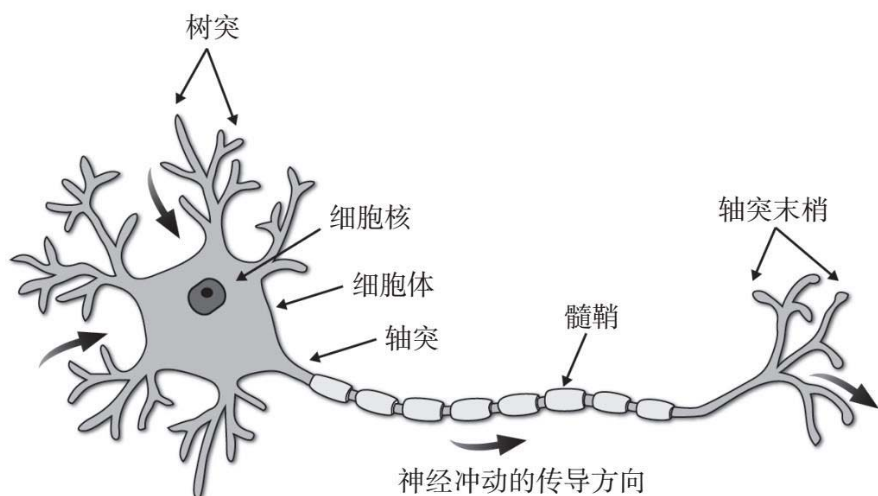


图3–2 神经细胞

光引发的想法

在大脑中用荧光标记细胞从而测量它们在电性质和解剖结构上的关系，是生物医学研究征用光的方式之一。还有一种更了不起的技术，能够用光在活体大脑中激活细胞，叫作光遗传学，即先给动物加上遗传编码的开关，再通过激光照射来开启或关闭神经元。要理解光遗传学，我们需要后退一步，先了解大脑和神经系统是如何工作的。从最基本的层面理解，这个系统就像一个高度复杂的电路。注 每个神经元的树突上都有各种各样的泵和孔蛋白，用于控制细胞的离子成分。未激活的神经元一般带负电荷，但脑中的化学物质——神经递质会通过影响树突中的各种离子泵和孔蛋白来调制神经元的电荷。激活性的神经递质会导致阳离子流入细胞，阴离子流出。在某一时刻，它会激起一个巨变的“动作电位”，带正电的钠离子在此时快速流入神经元（图3–3）。注 钠离子的快速内流会引起一个链式反应，沿着轴突传递到末端，在那里刺激下一步神经递质的释放，来激活或抑制临近的神经元。相反，抑制性神经递质会使神经元比往常带更多负电，使动作电位更难发生。注

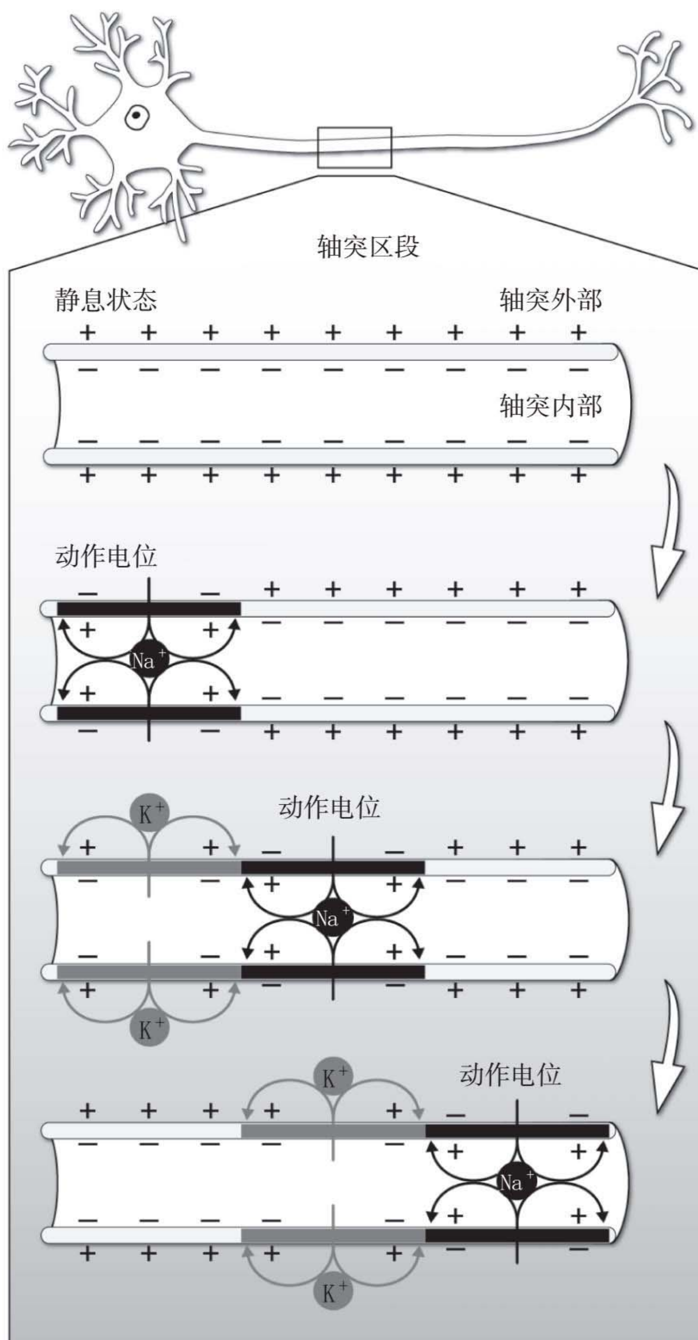


图3–3 动作电位的传播

光遗传学技术用光来操纵神经元的正负电荷，这些神经元经过遗传改造，会按照设计好的方式对光照产生反应（见图3–4）。这项技术建立的基础，是人们发现一些种类的细菌和藻类的细胞膜上有控制离子内流的孔蛋白，使这些微生物对光做出反应。[注]这种孔蛋白叫视蛋白，它与视紫红质很相似，而我们前文已经讲到，视紫红质能使我们人类眼睛中的视锥细胞感知光线。在微生物中，视蛋白承担各种各样的功能。通过驱动微生物的运动，它可以使水生微生物移动到有阳光的地方，然后通过光合作用产生能量；它也可以帮助生物找到阴凉，躲避紫外线的损伤。从热带海洋到极地，视蛋白在各种环境中都承担着这类功能。[注]

以前视蛋白只是被看作大自然的神奇现象，但有几位科学家逐渐开始意识到，这种蛋白质或许可以让我们在脑中激活神经元。事实上，早在1979年，弗朗西斯·克里克就曾推测："虽然听起来有点儿异想天开，但我们可以设想分子生物学家改造某个特定的细胞类型，使它对光敏感。"[注]克里克没有给这种方法提供具体的分子策略，但在21世纪初，几位科学家决定尝试一下视蛋白是否能解决这个问题。第一位尝试的科学家是格罗·米森伯克（Gero Miesenböck），他就职于纽约的纪念斯隆–凯特琳癌症中心。2002年，米森伯克改造了果蝇脑中的神经元，让它们表达微生物中的视蛋白，并且证明改造后的神经元可以对光产生反应。[注]几乎没人相信这个方法能在哺乳动物中成功，但斯坦福大学的卡尔·戴塞尔罗斯（Karl Deisseroth）不屈不挠，决定看看是否能在鼠类中开发这项技术。

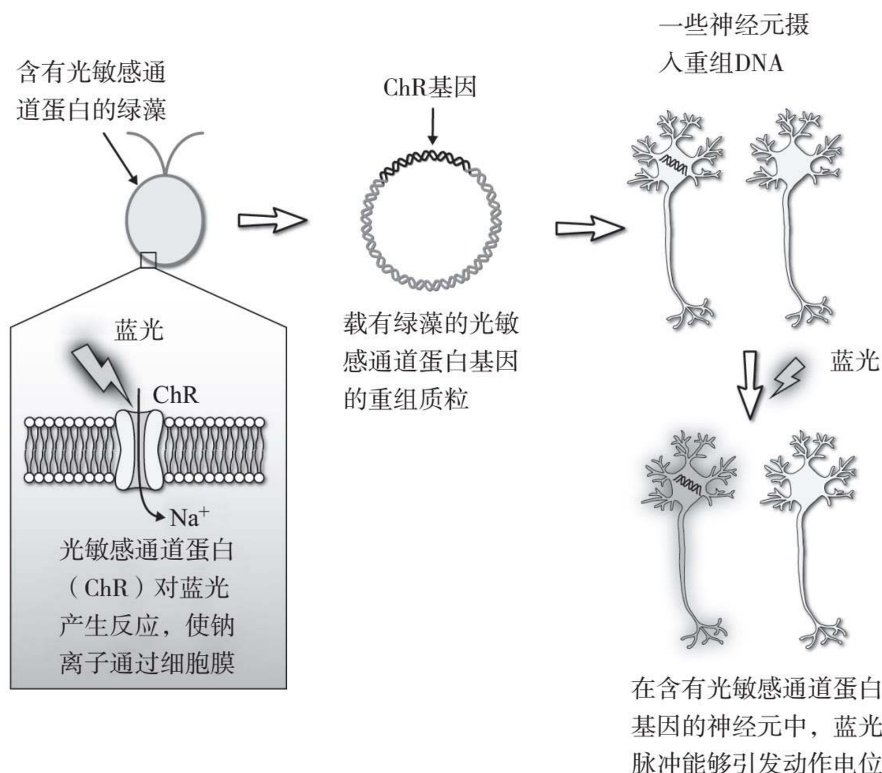


图3–4 用光刺激神经元的光遗传学

作为一位精神病医生和神经科学家，戴塞尔罗斯深知对于那些最棘手的疾病，包括重度抑郁、精神分裂症、自闭症，精神病医学的治疗能力还非常有限，因为人们对大脑的工作模式理解得还不够。“心脏科医生可以给患者解释心肌受损是什么，”他说，“可对于抑郁症，医生却说不出它到底是什么。我们可以使用各种药物或者插入电极来刺激大脑各个区域，然后看到行为的改变，但对它还没有在组织层面上的理解。这个问题是一切的基础。我们如何才能造出工具，使我们能够在保持组织完整的条件下观察和控制其中发生的事情？”注戴塞尔罗斯的结论是，用转基因技术在鼠类中表达视蛋白或许能提供一种革命性的方式，来探索哺乳动物脑内不同神经元的功能和角色。

但关键问题是，微生物的蛋白质在鼠类神经元中能否工作得那么好，像在果蝇中做到的那样。为了测试这一点，戴塞尔罗斯的研究团队——那时只有他自己和两个研究生张锋和埃德·博伊登（Ed Boyden）用病毒载体在体外培养的大鼠神经元中表达了微生物的视蛋白。当把光照到这些细胞上

时，动作电位被激发了。[注]那么，在活体的鼠类脑中能获得相似的效果吗？事实上，戴塞尔罗斯和他的团队花了好几年才达成这个目标，因为这不仅意味着要用转基因技术修改鼠类脑中特定类型的细胞，让它们响应光照，还要找到办法把光送到大脑深处。第二个任务的实现，是用一根与激光光源相连接的超细光纤，将其手术植入脑中。把这些方法组合起来之后，戴塞尔罗斯的研究团队生动地证明了光遗传学的力量。通过刺激脑中控制运动的“运动皮层”神经元，他们可以用光使小鼠跑圈，就像玩遥控玩具一样。张锋说：“在那一刻，我们真正知道了它可以驱动非常稳健的行为。”[注]但是，真正让神经科学界深信光遗传学可以作为研究脑功能和功能失常的关键机制的工具的，是2009年发表的一系列研究。

首先，戴塞尔罗斯的另外一名研究生维维安娜·格拉迪纳鲁（Viviana Gradinaru）与他在《科学》杂志上发表了一项研究，描述了他们是如何使用光遗传学来确定帕金森症中神经元连接的。[注]之后不久，另外一项由张锋和戴塞尔罗斯参与的研究也在这本期刊上发表。这项研究考察了愉悦和奖赏感觉的细胞基础，这些感觉与神经递质多巴胺有关。通过用光激活产生多巴胺的神经元，研究者可以在没有任何其他提示或奖赏的情况下驱动动物的强化行为[注]。[注]这项研究提供的信息对理解成瘾和抑郁症这类疾病的神经基础很重要，因为患有这些病的患者无法因周遭发生的事情感到欣喜或激动。戴塞尔罗斯及其同事在《自然》（*Nature*）杂志上发表的另外两项研究，使用了光遗传学来鉴定调节精神分裂症和自闭症中异常的脑活动的神经元。这些研究快速且连续地出现，成功使神经科学家相信这项技术的革命性潜力。“这是人们需要的一切，”戴塞尔罗斯说，“全世界都开始使用它了。”[注]

自从这些研究发表以来，光遗传学成为神经科学家的军火库中一个不可缺少的工具。[注]现在，全世界有几千家实验室都在用它进一步理解哺乳动物大脑中复杂的线路和心理疾病的基础，包括成瘾、抑郁症、帕金森症、自闭症、痛风和中风。斯坦福大学的罗伯特·马伦卡（Robert Malenka）说，这项技术“使神经科学家能够以严密的、复杂的方式操控神经活动，15~20年前，这些都无法想象”[注]，而且光遗传学还在进化。

一个重要的进展是人们鉴定出各种类型的视蛋白，在不同波长的光照射下，会在所表达的细胞中产生不同效果。戴塞尔罗斯和他的团队在先驱研究中使用的视蛋白受到蓝光照射会导致阳离子内流，从而激活细胞，而另一种视蛋白会在黄光照射时使阴离子内流，从而抑制神经元放电的能力。[注]这样，只要用不同颜色的光照射大脑的一个特定区域，我们就能够激

活或者抑制那里的神经元。同时，研究者还去自然界中寻找其他的视蛋白，鉴定出以不同速度生效的视蛋白形式。现在，科学家通过在小鼠脑中表达这些不同的形式，已经可以做到以正常状态下神经细胞之间相互交流的速度操控大脑活动，对神经冲动的发生和持续时间进行精巧的控制。注

加利福尼亚大学伯克利分校的丹杨及其同事用光遗传学研究了脑中控制睡眠的区域。注通过用光刺激脑中延髓区域的神经元，丹杨的团队表明他们可以在几秒内引发小鼠的快速眼动睡眠。这种类型的睡眠与做梦有关。在这种睡眠状态下，大脑皮层处于活跃状态，但骨骼肌完全放松，所以我们才不会把大脑中闪过的梦表演出来。“人们曾认为，延髓中的这个区域只与快速眼动睡眠中骨骼肌的放松有关，”丹杨说，“而我们的研究显示，这些神经元引发了快速眼动睡眠的所有方面，不仅有肌肉放松，还有快速眼动睡眠中典型的大脑皮层活动，使大脑看起来比非快速眼动睡眠时更加清醒。”注丹杨相信，虽然其他脑区也可能与睡眠周期有关，但“因为延髓区域能够强烈引起快速眼动睡眠……在决定人体是否进入有梦睡眠的小型神经网络中，它可能是一个关键节点”。注因为很多精神疾病与快速眼动睡眠的异常有关，研究者们希望这样的研究可以帮助认识精神疾病的病因，或许还可以在未来帮助治疗失眠。

制造记忆

光遗传学也被用来探索记忆在大脑中的编码。记忆一直都是个令人感兴趣的科学话题，亚里士多德在公元前350年就著有《论记忆》（*On Memory and Reminiscence*），注他把记忆比作当时的书写工具蜡板上面的印痕。注18世纪，英国哲学家戴维·哈特莱（David Hartley）首次提出记忆是在脑活动中编码的。但直到1904年，德国生物学家里夏德·西蒙（Richard Semon）才把记忆和特定几组脑神经元的改变联系到一起，他把这种改变叫作“印迹”（engram）。注关于记忆的物质基础的重要认识是在20世纪60年代晚期由奥斯陆大学的蒂姆·布利斯（Tim Bliss）和泰耶·勒莫（Terje Lømo）做出的。他们发现反复用电刺激脑中一个叫海马的区域中的神经元，可以促进该神经元与邻近神经元交流的能力。注这种交流需要跨过神经元之间的间隙“突触”，而布利斯和勒莫意识到，这种对突触连接的增强——他们称之为“长时程增强”，可能是记忆的物质基础。后续研究表明，当鼠类在新的封闭环境跑动时，突触得到了增强注，而用药物阻断长时程增强或者敲除调节长时程增强的基因会损伤小鼠的记忆。注其他

研究表明，另外一个叫作“长时程抑制”的过程则有相反的作用。

虽然存在这些支持长时程增强、长时程抑制和记忆之间联系的间接证据，但支持这种联系的直接证据还不明朗。正如罗伯特·马伦卡（Robert Malenka）最近的评论：“要证明长时程增强在编码记忆中是绝对必需的，而且存在因果关系，一直以来取得所需的证据就算有可能，也是极难的。”[注]但是，光遗传学现在似乎提供了这种证据。在一项由加利福尼亚大学圣地亚哥分校的罗伯托·马利诺（Roberto Malinow）领导的研究中，他和同事构建了表达微生物的视蛋白的病毒，并将这种病毒注射到大鼠脑内特定的神经元中。在记忆形成的经典“条件反射”研究中，人们可以训练大鼠，在一种特定的声音之后给它电击，让它对这个声音感到恐惧。在这样的条件反射训练后，大鼠只要听到这个声音就会吓得僵住不动。[注]

通过用光刺激一些连接处理听觉和处理恐惧的两个脑区的神经元，然后给大鼠电击，马利诺的团队使大鼠在从未听过声音的情况下，产生了同样的恐惧记忆。正如马利诺所说，这证明“我们可以制造记忆，让动物记得从未经历过的事情”。[注]对于参与此过程的神经元突触的研究表明，大鼠产生了长时程增强特征性的分子变化。研究者更进一步，发现用光引发长时程抑制后，大鼠就不会再对大脑中模拟听觉的刺激产生畏惧。然后，再用光引发长时程增强，大鼠就被重新植入恐惧感。“我们就像玩溜溜球一样操纵记忆。”马利诺说。[注]记忆的细胞基础研究的先驱者、诺贝尔奖得主埃里克·坎德尔（Eric Kandel）认为，这些研究“比之前的那些间接证据更直接地表明长时程增强在记忆储存中发挥作用，而且产生的记忆可以被长时程抑制抹去……一句话，这是目前为止能拿到的最有力证据”。[注]

麻省理工学院的利根川进（Susumu Tonegawa）也利用光遗传学探索记忆形成的细胞机制。他的研究表明，记忆不是储存在单个神经元中，而是在多个细胞组成的环路中。他依照1904年里夏德·西蒙首次提出的术语，将其称作“印迹”。[注]利根川进的团队证明，这种记忆环路存在于海马中，并且其中的突触增强与长时程增强有关。这里的突触增强可以被抑制基因表达的药物阻断，表明这些环路中的神经元必须产生新的蛋白质来巩固记忆。重要的是，利根川进的最新研究解答了一个很关键的问题，可能对理解人类在脑震荡、压力或阿兹海默症等状况下出现的失忆有所帮助。这个问题就是，这些状况中的失忆症是因为无法存储记忆，还是因为对记忆的提取受到了阻碍，才记不起事情的。利根川进说：“大多数研究者倾向于存储理论，但是……大多数人的理论可能是错的。”[注]他得出结论的根据是，虽然抑制与记忆有关的神经元中的基因表达能使小鼠忘记已经学会的刺激，但用光遗传学可以重新激活这个记忆。利根川进认为，这意味

着“过去的记忆可能没有被抹去，而只是丢失了，无法在回忆时被提取出来”。当然，如果大脑严重受损，记忆存储过程可能也会有缺陷，但在动物模型中的这些发现为我们提供了一个令人激动的研究方向，那就是未来人们有可能通过操控记忆的提取过程，为罹患失忆的人类患者恢复“丢失的”记忆。

利根川进最卓著的一项研究成果是发现用光遗传学方法可以激活“快乐”回忆，从而治疗抑郁状态。这项研究的灵感来自他发现一些神经元在雄性小鼠享受一段令它心满意足的经历，如与雌性小鼠共度时光时，会变得活跃。然后，研究者通过限制雄性小鼠的活动引发其抑郁状态，使它们对甜饮料等失去兴趣。然而，用光激活上面提到的与愉快活动有关的神经元，几分钟内就逆转了小鼠的抑郁状态。虽然这种效果很短暂，但在连续6天每日两次用光激活这些神经元之后，所产生的效果在取消光刺激后也可以持续。“我们成功治愈了动物的抑郁。”利根川进说。这项研究中还有一个重要的发现：让雄性小鼠与雌性小鼠共处5天的策略没能治愈雄性小鼠的抑郁状态。“我认为，这是这项研究最有趣的方面之一，”斯坦福大学的神经科学家阿米特·埃特金（Amit Etkin）说，“对正面记忆的编码有些特殊之处，不只是简单的受到奖赏的感觉。”

但是，光遗传学并不只在脑功能的研究中表现出它的潜力。卡尔·戴塞尔罗斯曾说：“如果一定要凭逻辑挑选下一个用光遗传学研究的组织，心脏将是极佳的选择。”因为心脏细胞也能被电冲动所激活。德国波恩大学的菲利普·扎塞（Philipp Sasse）和同事也的确在做这项研究。他们改造了小鼠的胚胎干细胞使干细胞能响应光照并诱导成心脏细胞。把光照到培养皿中的一片细胞上，这些细胞就会一齐跳动。反之，当研究者把光照到已经在跳动的细胞上时，跳动就不再同步了，扎塞把这叫作“培养皿中的心脏骤停”。通过用这些改造过的干细胞繁育转基因小鼠，扎塞和他的团队发现，把光照在这些小鼠心脏上的不同部位也会让搏动失调，就像人类心律失常的症状，而这种症状有时是致命的。

这项研究似乎还只是拓展光遗传学应用范围的一个开始。骨骼肌在自然状态下也是由神经冲动激活的，因此现在也有一些用光刺激骨骼肌的尝试，主要是想以此研究一些类型的瘫痪并最终发现战胜瘫痪的方法。这项技术还可以应用于其他可兴奋的细胞，比如免疫系统和分泌胰岛素的细胞，从而更好地理解它们的性质以及自体免疫疾病、糖尿病等病症。

光遗传学现在也被拓展到产生电冲动以外的方面。脑中的一些化学物质不

是通过刺激离子泵或通道来发挥作用，而是通过激活细胞表面的受体，来调控一些重要的酶的活动。通过用遗传学手段把这些受体与视蛋白拼接起来，研究者已经可以人工激活这些酶，从而激活它们所调控的细胞活动。同时，把光送达到大脑和身体其他部位最深处的光纤技术也有重要的进展。埃德·博伊登正在研制一种“多点”阵列，这种设备能在不同位置发光，然后作用于脑中更大的区域。另外，有一些视蛋白可以响应远红外光，而远红外光拥有更长的波长，可以穿透更深的活体组织。有了这些视蛋白，我们现在已经可以用设备从头骨外控制遗传改造过的小鼠的脑活动，而不用植入光纤了。

还有一些科学家想通过制造能够自己提供光源的视蛋白的方法，来尽可能消除对于外部施加光刺激的需要。美国佐治亚州埃默里大学和佐治亚理工学院的杰克·董（Jack Tung）、罗伯特·格罗斯（Robert Gross）和同事使用荧光素酶做到了这一点。荧光素酶接触荧光素时所产生的物质会发光，而荧光素就是下村修于1956年首次分离的那个化学物质。他们把荧光素酶与一个抑制性的视蛋白拼在一起，然后把这个基因构件表达在大鼠的脑内。实验表明，注射荧光素之后，大鼠的大脑就丧失了对安非他命药物产生反应的能力。研究者现在正用这种方法在鼠类中研究阻碍或防止癫痫发作的办法。“我们认为，这种方法对全面性发作和有多个脑区参与的发作可能最有用处，可以为癫痫病建立治疗模型。”董说，“我们也在研制能够对癫痫发作的神经活动产生反应的光视蛋白，只在需要的时候启动光刺激。”

还有研究表明，光作为调控神经元刺激的方式，最终可能会被取代。加利福尼亚州索尔克生物研究所的斯里肯特·切勒瑟尼（Sreekanth Chalasani）及其同事开发了一项他们称为“声遗传学”的技术，是用超声波来控制神经元的行为。不过，他们还只是在线虫中演示这项技术，而不是哺乳动物。切勒瑟尼和他的同事找到一种细胞表面的孔蛋白，叫作瞬时受体电位通道C亚族4（TRPC4），它天然地对声波敏感。通过把这个蛋白引入线虫的神经元，研究者实现了用超声波控制线虫的行为。“超声波一接触到线虫，这个神经元就开启了，”切勒瑟尼说，“它变得活跃时，就会告诉神经环路中的其他神经元‘嘿，我被激活啦’。信息传下去后，动物就会转弯、返回，然后爬去另一个方向。”这个方法是否能在小鼠中应用还有待观察，但看起来胜算很大。不但如此，由于超声波能穿透头骨，人们也许可以用这个方法以非侵入的方式研究转基因鼠类。

既然光遗传学在小鼠和其他模式动物中的力量如此强大，那有没有可能把

这项技术应用于人类呢？比如，可不可以在头骨外装一个发光的装置，或用光视蛋白甚至超声波来治疗癫痫或帕金森症等脑疾病，或治疗有精神或情绪问题的人？当然，要做到这些，我们需要一种能对人类脑细胞进行遗传修改的精准方法。就像我们在第二章中看到的，到目前为止，这样的精确性还只能在小鼠中做到，后来才是大鼠，而且只能间接地修改胚胎干细胞，再用它们产生敲除或敲入的完整动物。但是，一切已经开始改变。现在，是时候来详细探究这场生物学革命了，它的名字就是基因组编辑技术。

---

1. 原文为phosphorescent（磷光），不属于生物发光，应为作者笔误，正确的英文应为bioluminescence（生物发光）。下文有相同错误之处不再标出。——译者注

2. 原文为“出生于长崎”，但根据资料显示，下村修出生于京都福知山市，年少时举家搬至长崎，应为作者信息有误。——译者注

3. 1英里≈1.61公里（千米）。原文为7.5英里，即12公里（据注释184），但根据注释183所引资料和下村修的自传，应为15公里。——译者注

4. 强化行为是神经科学和心理学中的一个术语，指的是动物的一个行为如果产生了对其有利的后果，它就会不断重复此行为（即为正强化）；如果产生的后果对它不利，它就会减少这种行为（即为负强化）。比如，如果在小鼠做出某行为时给它食物等奖励，反复几次后，小鼠就会重复此行为以换取食物，这个行为就称为受到了强化。在原文提及的实验中，实验者在小鼠做出某个行为时用光刺激它的多巴胺神经元，反复几次之后，观察到小鼠主动重复这个行为，以换取更多对多巴胺神经元的刺激。这意味着刺激多巴胺神经元等同于给予小鼠奖赏，也就是说奖赏的感觉与多巴胺神经元激活有关。——译者注

5. 此处意味着在产生新的记忆。——译者注

6. 此处意味着荧光素与荧光素酶反应产生了光，光刺激了抑制性的视蛋白，视蛋白发挥抑制效果，抑制了大脑对安非他命药物的反应。——译者注

7. 也就是说，癫痫发作引发（大脑中的蛋白质发出）光，光引发抑制性视蛋白，抑制性视蛋白反过来抑制癫痫活动。——译者注

8. Editors of Encyclopædia Britannica, sun worship, Encyclopædia

Britannica, <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/573676/sun-worship> (2015).

9. Circadian rhythms fact sheet, National Institutes of Health, <http://www.nigms.nih.gov/Education/Pages/Factsheet_Circadian Rhythms.aspx> (2015).

10. Sample, I., Jet lag and night shifts disrupt rhythm of hundreds of genes, study shows, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/20/jeg-lagdisrupts-genes-study> (2014).

11. Diverse eyes, Understanding Evolution, <http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/0_0_0/eyes_02> (2005).

12. Rhodes, J., the beautiful flight paths of fireflie Smithsonian Magazine, <http://www.smithsonianmag.com/arts-culture/beautiful-flight-paths-fireflies180949432/?no-ist> (2014).

13. Bioluminescence, National Geographic, <http://education.nationalgeographic.com/education/encyclopedia/bioluminescence/?ar_a=1> (2016).

14. Bioluminescence, National Geographic, <http://education.nationalgeographic.com/education/encyclopedia/bioluminescence/?ar_a=1> (2016).

15. Robert Hooke, Famous Scientists, <http://www.famousscientists.org/roberthooke/> (2016).

16. House, P., Robert Hooke and the discovery of the cell, Science of Aging, <http://www.science-of-aging.com/timelines/hooke-history-cell-discovery.php> (2009).

17. Hughes, E. and Pierson, R., the animalcules of Antoni Van Leeuwenhoek, Journalof Obstetrics and Gynaecology 35: 960 (2013).

18. Kelly, d., the first person who ever saw sperm cells collected them from his wife,Gizmodo, <http://throb.gizmodo.com/the-first-time-anyone-saw-sperm-1708170526>(2015).

19. Rosenhek, J., sperm spotter, Doctor’s Review, <http://www.doctorsreview.com/history/sperm-spotter/> (2008).

20. Freeman, L., A quick autopsy my love, then off to the ball: the eccentric behaviour of dutch natural scientist Antoni van Leeuwenhoek and painter Johannes Vermeer,Daily Mail, <http:// www.dailymail.co.uk/home/books/article-3052742/A-quickautopsy-love-ball-eccentric-behaviour-dutch-natural-scientist-Antoni-van Leeuwenhoek.html> (2015).

21. What is electron microscopy? University of Massachusetts, <http:// www.umassmed.edu/cemf/whatisem/> (2015).

22. Quick, d., the world's most advanced electron microscope, Gizmag, <http://www.gizmag.com/the-worlds-most-advanced-microscope/10237/> (2008).

23. What is electron microscopy? University of Massachusetts, <http:// www.umassmed.edu/cemf/whatisem/> (2015).

24. Parrington, J. and Coward, K., the spark of life. Biologist (London) 50: 5–10 (2003).

25. Grasa, P., Coward, K., Young, C. and Parrington, J., the pattern of localization of the putative oocyte activation factor, phospholipase Czeta, in uncapacitated,capacitated, and ionophore-treated human spermatozoa. Human Reproduction 23:2513–22 (2008).

26. Heytens, E., Parrington, J., Coward, K., Young, C., Lambrecht, s., Yoon, s. Y.,Fissore, R. A., Hamer, R., deane, C. M., Ruas, M., Grasa, P., soleimani, R., Cuvelier,C. A., Gerris, J., dhont, M., deforce, d., Leybaert, L. and de sutter, P., Reduced amounts and abnormal forms of phospholipase C zeta (PLCzeta) in spermatozoa from infertile men. Human Reproduction 24: 2417–28 (2009).

27. Robinson, R., A close look at hearing repair, one protein at a time. PLoS Biology 11:e1001584 (2013).

28. Nordqvist, J., new mechanism of inner-ear repair discovered, Medical News Today,<http://www.medicalnewstoday.com/ articles/261808.php> (2013).

29. Friday, L., osamu shimomura's serendipitous nobel, BU Today, <http://www.bu.edu/today/2009/osamu-shimomura%E2%80%99s-

serendipitous-nobel/> (2009).

30. Markoff, J., For witness tonagasaki, a life focused on science, New York Times, <http://www.nytimes.com/2013/05/12/science/for-witness-to-nagasaki-a-lifefocused-on-science.html?_r=0> (2013).

31. Kawaguichi, A., nobel winner shimomura returns to isle once again to seek firflies,Japan Times, <http://www.japantimes.co.jp/news/2013/11/07/national/nobelwinner-shimomura-returns-to-isle-to-once-again-seek-sea-fireflies/#.Vqz1pLKLt0n> (2013).

32. Shimomura, o., Johnson, F. H. and saiga, Y., Extraction, purification and propeties of aequorin, a bioluminescent protein from the luminous hydromedusan,Aequorea. Journal of Cellular and Comparative Physiology 59: 223–39 (1962).

33. Berridge, M. J., Lipp, P. and Bootman, M. d., the versatility and universality of calcium signalling. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 1: 11–21 (2000).

34. Parrington, J., davis, L. C., Galione, A. and Wessel, G., Flipping the switch: how a sperm activates the egg at fertilization. Developmental Dynamics 236: 2027–38 (2007).

35. Ito, J., Parrington, J. and Fissore, R. A., PLCζ and its role as a trigger of development in vertebrates. Molecular Reproduction and Development 78: 846–53 (2011).

36. Webb, s. E. and Miller, A. L., Calcium signalling during zebrafish embryonic dvelopment. Bio Essays 22: 113–23 (2000).

37. Webb, s. E. and Miller, A. L., Calcium signalling during zebrafish embryonic dvelopment. Bio Essays 22: 113–23 (2000).

38. The nobel Prize in Chemistry 2008, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2008/> (2008).

39. The nobel Prize in Chemistry 2008, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2008/> (2008).

40. Davis, L. C., Morgan, A. J., Chen, J. L., snead, C. M., Bloor-Young, d., shenderov, E.,stanton-Humphreys, M. n., Conway, s. J., Churchill, G. C., Parrington, J.,Cerundolo, V. and Galione A., nAAdP activates two-pore

channels on t cell cytolytic granules to stimulate exocytosis and killing. Current Biology 22: 2331–7 (2012).

41. Davis, L. C., Morgan, A. J., Chen, J. L., snead, C. M., Bloor-Young, d., shenderov, E.,stanton-Humphreys, M. n., Conway, s. J., Churchill, G. C., Parrington, J.,Cerundolo, V. and Galione A., nAAdP activates two-pore channels on t cell cytolytic granules to stimulate exocytosis and killing. Current Biology 22: 2331–7 (2012).

42. Rose, s., Lynn Margulis obituary, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2011/dec/11/lynn-margulis-obtiuary> (2011).

43. Caprette, d., the electron transport system of mitochondria, Rice University,<http://www.ruf.rice.edu/~bioslabs/studies/mitochondria/mitets.html> (2005).

44. Chial, H. and Craig, J., mtdnA and mitochondrial diseases. Nature Education 1: 217(2008).

45. Chial, H. and Craig, J., mtdnA and mitochondrial diseases. Nature Education 1: 217(2008).

46. Piomboni, P., Focarelli, R., stendardi, A., Ferramosca, A. and Zara, V., the role of mitochondria in energy production for human sperm motility. International Journal of Andrology 35: 109–24 (2012).

47. Ankel-simons, F. and Cummins, J. M., Misconceptions about mitochondria and mammalian fertilization: implications for theories on human evolution.Proceedings National Academy Sciences USA 93: 13859–63 (1996).

48. Shitara, H., Kaneda, H., sato, A., Iwasaki, K., Hayashi, J., taya, C. and Yonekawa, H.,non-invasive visualization of sperm mitochondria behavior in transgenic mice with introduced green fluorescent protein (GFP).FEBS Letters 500: 7–11 (2001).

49. Shitara, H., Kaneda, H., sato, A., Iwasaki, K., Hayashi, J., taya, C. and Yonekawa, H.,non-invasive visualization of sperm mitochondria behavior in transgenic mice with introduced green fluorescent protein (GFP).FEBS Letters 500: 7–11 (2001).

50. Sutovsky, P., Moreno, R. d., Ramalho-santos, J., dominko, t., simerly, C. and schatten, G., Ubiquitin tag for sperm mitochondria. Nature 402: 371–2 (1999).

51. Maher, B., Making new eggs in old mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/2009/090411/full/news.2009.362.html#B2> (2009).

52. Richards, s., ovarian stem cells in humans?, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/31793/title/ovarian-stem-Cells-in-Humans-/> (2012).

53. Maher, B., Making new eggs in old mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/2009/090411/full/news.2009.362.html#B2> (2009).

54. Couzin-Frankel, J., Feature: a controversial company offers a new way to make a baby,Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/11/feature-controversialcompany-offers-new-way-make-baby> (2015)

55. Connor, s., Eggs unlimited: an extraordinary tale of scientific discovery,The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/healthnews/eggs-unlimited-an-extraordinary-tale-of-scientific-discovery-7624715.html> (2012).

56. Couzin-Frankel, J., Feature: a controversial company offers a new way to make a baby,Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/11/feature-controversialcompany-offers-new-way-make-baby> (2015)

57. Connor, s., Eggs unlimited: an extraordinary tale of scientific discovery,The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/healthnews/eggs-unlimited-an-extraordinary-tale-of-scientific-discovery-7624715.html> (2012).

58. Editorial, the human brain is the most complex structure in the universe. Let’s do all we can to unravel its mysteries, The Independent, <http://www.independent.co.uk/voices/editorials/the-human-brain-is-the-most-complex-structure-in-theuniverse-let-s-do-all-we-can-to-unravel-its-9233125.html> (2014).

59. Olson, s., How complex is a mouse brain? Next Big Future, <http://nextbigfuture.com/2012/05/how-complex-is-mouse-brain.html> (2012).

60. Brains of mice and humans function similarly when ‘place learning’, KU Leuven, <http://www.kuleuven.be/campus/english/news/2013/brains-of-mice-andhumans-function-similarly-when-place-learning> (2013).

61. Baker, M., Microscopy: bright light, better labels. Nature 478: 137–42 (2010).

62. Than, K., Brain cells colored to create ‘brainbow’, Live Science, <http://www.livescience.com/1977-brain-cells-colored-create-brainbow.html> (2007).

63. Jabr, F., Know your neurons: how to classify different types of neurons in the brain’s forest, Scientific America, <http://blogs.scientificamerican.com/brainwaves/know your-neurons-classifying-the-many-types-of-cells-in-the-neuron-forest/> (2012).

64. Baker, M., Microscopy: bright light, better labels. Nature 478: 137–42 (2010).

65. Richard Axel and Linda Buck awarded 2004 nobel Prize in Physiology or Medicine, HHMI News, <http://www.hhmi.org/news/richard-axel-and-linda-buckawarded-2004-nobel-prize-physiology-or-medicine> (2004).

66. Richard Axel and Linda Buck awarded 2004 nobel Prize in Physiology or Medicine, HHMI News, <http://www.hhmi.org/news/richard-axel-and-linda-buckawarded-2004-nobel-prize-physiology-or-medicine> (2004).

67. Richard Axel and Linda Buck awarded 2004 nobel Prize in Physiology or Medicine, HHMI News, <http://www.hhmi.org/news/richard-axel-and-linda-buckawarded-2004-nobel-prize-physiology-or-medicine> (2004).

68. A nose for science: Buck, ’75, wins nobel for decoding genetics of smell, Universityof Washington, <http://www.washington.edu/alumni/columns/dec04/briefings buck.html> (2004).

69. Richard Axel and Linda Buck awarded 2004 nobel Prize in Physiology or Medicine, HHMI News, <http://www.hhmi.org/news/richard-axel-and-linda-buckawarded-2004-nobel-prize-physiology-or-medicine> (2004).

70. Pieribone, V. and Gruber, d. F., Aglow in the Dark: The Revolutionary Science of Biofluorescenc (Belknap Press of Harvard University Press, 2005), pp. 210–11.

71. Cherry, K., What is a neuron? About Education, <http://psychology.about.com/od/biopsychology/f/neuron01.htm> (2014).

72. Pieribone, V. and Gruber, d. F., Aglow in the Dark: The Revolutionary Science of Biofluorescenc (Belknap Press of Harvard University Press, 2005), pp. 210–11.

73. Takeuchi, H. and sakano, H., neural map formation in the mouse olfactory system. Cellular and Molecular Life Sciences 71: 3049–57 (2014).

74. Cherry, K., What is an action potential? About Education, <http://psychology.about.com/od/aindex/g/actionpot.htm> (2014).

75. Cherry, K., What is an action potential? About Education, <http://psychology.about.com/od/aindex/g/actionpot.htm> (2014).

76. Cherry, K., What is an action potential? About Education, <http://psychology.about.com/od/aindex/g/actionpot.htm> (2014).

77. Depauw, F. A., Rogato, A., Ribera d'Alcala, M. and Falciatore, A. J., Exploring the molecular basis of responses to light in marine diatoms. Journal of Experimental Botany 63: 1575–91 (2012).

78. Depauw, F. A., Rogato, A., Ribera d'Alcala, M. and Falciatore, A. J., Exploring the molecular basis of responses to light in marine diatoms. Journal of Experimental Botany 63: 1575–91 (2012).

79. Crick, F. H. C., in the brain (Scientific America, <http://www.scientificamerican com/magazine/sa/1979/09-01/> (1979), pp. 130–40.

80. Feilden, t., switching on a light in the brain, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-20513292> (2012).

81. Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

82. Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

83. Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

84. Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

85. Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

86. Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

87. Adams, A., optogenetics earns stanford professor Karl deisseroth the Keio Prize in medicine, Stanford News, <http://news.stanford.edu/features/2014/optogenetics/> (2014).

88. Adams, A., optogenetics earns stanford professor Karl deisseroth the Keio Prize in medicine, Stanford News, <http://news.stanford.edu/features/2014/optogenetics/> (2014).

89. Adams, A., optogenetics earns stanford professor Karl deisseroth the Keio Prize in medicine, Stanford News, <http://news.stanford.edu/features/2014/optogenetics/> (2014).

90. Adams, A., optogenetics earns stanford professor Karl deisseroth the Keio Prize in medicine, Stanford News, <http://news.stanford.edu/features/2014/optogenetics/> (2014).

91. Prigg, M., Researchers reveal neural switch that turns dREAMs on and off in seconds, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/

sciencetech/article-3274586/Researchers-reveal-neural-switch-turns-dREAMs-seconds.html> (2015).

92. Prigg, M., Researchers reveal neural switch that turns dREAMs on and off in seconds, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3274586/Researchers-reveal-neural-switch-turns-dREAMs-seconds.html> (2015).

93. Prigg, M., Researchers reveal neural switch that turns dREAMs on and off in seconds, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3274586/Researchers-reveal-neural-switch-turns-dREAMs-seconds.html> (2015).

94. Aristotle, on memory and reminiscence, Massachusetts Institute of Technology, <http://classics.mit.edu/Aristotle/memory.html> (2009).

95. Mastin, L., the study of human memory, The Human Memory, <http://www.humanmemory.net/intro_study.html> (2010).

96. Mastin, L., the study of human memory, The Human Memory, <http://www.humanmemory.net/intro_study.html> (2010).

97. Lømo t., the discovery of long-term potentiation. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B Biological Sciences 358: 617–20 (2003).

98. Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made1.15330#/b2> (2014).

99. Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made1.15330#/b2> (2014).

100. Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made1.15330#/b2> (2014).

101. Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made1.15330#/b2> (2014).

102. Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature

News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made1.15330#/b2> (2014).

103. Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made1.15330#/b2> (2014).

104. Agence France-Presse, Amnesia researchers use light to restore 'lost' memories in mice, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/may/29/amnesiaresearchers-use-light-to-restore-lost-memories-in-mice> (2015).

105. Agence France-Presse, Amnesia researchers use light to restore 'lost' memories in mice, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/may/29/amnesiaresearchers-use-light-to-restore-lost-memories-in-mice> (2015).

106. Agence France-Presse, Amnesia researchers use light to restore 'lost' memories in mice, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/may/29/amnesiaresearchers-use-light-to-restore-lost-memories-in-mice> (2015).

107. Shen, H., Activating happy memories cheers moody mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/activating-happy-memories-cheers-moody-mice1.17782> (2015).

108. Shen, H., Activating happy memories cheers moody mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/activating-happy-memories-cheers-moody-mice1.17782> (2015).

109. Shen, H., Activating happy memories cheers moody mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/activating-happy-memories-cheers-moody-mice1.17782> (2015).

110. Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

111. Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

112. Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

113. Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

114. Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

115. Pathak, G. P., Vrana, J. d. and tucker, C. L., optogenetic control of cell function using engineered photoreceptors. Biology of the Cell 105: 59–72 (2013).

116. Costandi, M., Light switches on the brain, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/blog/2010/nov/17/light-switches-brain-optogenetics> (2010).

117. Gwynne, P., Genetically engineered protein responds remotely to red light, Inside Science, <http://www.insidescience.org/content/sending-light-through-skullinfluence-brain-activity/1811> (2014)

118. Optogenetics shines with inner bioluminescence, GEN News Highlights, <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/optogenetics-shines-with-innerbioluminescence/81251801/> (2015).

119. Optogenetics shines with inner bioluminescence, GEN News Highlights, <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/optogenetics-shines-with-innerbioluminescence/81251801/> (2015).

120. Wagner, d., sound waves give san diego neuroscientists control over brain cells, KPBS, <http://www.kpbs.org/news/2015/sep/28/sound-waves-give-san-diegoneuroscientists-control/> (2015).

121. Wagner, d., sound waves give san diego neuroscientists control over brain cells, KPBS, <http://www.kpbs.org/news/2015/sep/28/sound-waves-give-san-diegoneuroscientists-control/> (2015).



第四章
基因剪刀

“革命”和“突破”，这两个词已经被媒体用滥了。很多科学家指责记者过度渲染一些研究结果，虽然其中确实有一些真相，但显然并不是故事的全部。《英国医学杂志》（*British Medical Journal*）最近刊登的一篇文章写道，英国顶尖大学发出的新闻稿中，超过1/3的都包含夸张的说法。[注]就像记者必须为了报纸销量或广告位的销售而努力吸引大众的眼球一样，科学家和研究机构也越来越需要证明他们工作的实际应用价值，在这样的压力下，他们也可能会夸大研究成果的影响力。这样的炒作危害很大，不仅因为它会误导公众对某项研究成果重要性的理解，也因为它可能会使人们对科学给社会带来的价值产生怀疑。

但是，也会有一些科学发现可能对社会巨大影响，所以人们使用再多的溢美之词也不为过。基因组编辑技术似乎注定是这样的一项发现。它已经被世界各地的实验室作为研究工具，也正由于它在医疗和农业方面的潜力，吸引着商业界百万美元的投资。对于如此激动人心的基因组编辑技术，诺贝尔奖得主、马萨诸塞大学的生物学家克雷格·梅洛（Craig Mello）最近评论道：“现在，正在发生一场真正的遗传学革命，基因组编辑技术让我们能够修改每一种医学上或农业上重要的动植物的基因组，给予我们修改人类细胞基因组的潜力，甚至还有修改人类胚胎的潜在可能性。”[注]梅洛评论后才一个月，就有一项研究成果发表：使用基因组编辑技术首次实现了对人类胚胎的遗传修饰。[注]

为什么基因组编辑技术能激起如此大的反响，理解这个问题的最好方法是把它与我们在第二章中提到的遗传工程的方法加以比较。在第二章中，我们讨论了修改基因的两种主要手段：一种是把基因构件随机插入宿主细胞的基因组中，这种方法基本可以用于任何细胞，但它在生物医学和农业中应用具有一定的局限性。因为它的效率较低，而且只是把一段DNA随机丢

在基因组的某处。它只能提供把外源基因添加到基因组里的可能性，而不能修改已经存在的基因。

另一种修改基因的方法是使用胚胎干细胞，它的精确度要高得多了。我们看到，它可以被用来完全消除小鼠某个基因的功能，还可以引入更微小的改变，比如制造致病突变，或者给基因的蛋白质产物加上荧光标记。这项技术的局限性不在于灵活性，而在于基因打靶的过程很复杂，必须先经过胚胎干细胞的步骤，才能产生转基因鼠类。除了小鼠，还有后来试验成功的大鼠和人类，我们还不能从其他哺乳动物中分离胚胎干细胞，对其进行遗传修饰。[注]虽然从猪和羊等哺乳动物身上，人们曾经分离出与小鼠胚胎干细胞很多特性都很相似的细胞，[注]但这些表面相似的细胞出于某种原因缺乏干细胞的多能性，难以产生这些物种的转基因动物。[注]

与这些传统遗传工程方法的局限性相对，基因组编辑技术的能力主要表现为5个关键的特点。[注]第一，这项技术可以被实际用于任何动植物物种的任何细胞类型，从细菌到人都可以应用。第二，它可以精准作用于基因组的任何区域，既可以完全敲除某个基因，也可以进行微小修改，引入某个突变或者荧光标记。第三，基因打靶的效率极高，因此不需要复杂的药物选择来找出百万分之一的概率的事件。第四，这种遗传工程方法不会在目标基因组中留下外源DNA的痕迹。最后，最新的基因组编辑技术所使用的工具非常容易制备，只要一个科学家有基本的分子生物学实验技能、试剂和仪器，就可以掌握这项技术。这就是为什么全世界的实验室都在使用这项技术，无论它们研究的是细菌、植物、动物还是体外培养的人类细胞。然而，从对生命的遗传修饰的角度来看，基因组编辑技术最具有革命性的方面在于，它很容易应用于受精卵，即所有复杂的多细胞生命的源头。

使用基因组编辑技术，我们现在可以在几个月内就繁育基因敲除或敲入小鼠，而使用胚胎干细胞的方法则要花上几年。[注]与胚胎干细胞方法不同的是，基因组编辑技术可以被用于其他哺乳动物的受精卵中。最近几年里，它已经被用来繁育转基因兔子、山羊、猪和猴。提到这项技术，加利福尼亚州帕萨迪纳的加州理工学院的戴维·巴尔的摩（David Baltimore）说：“这些是生物医学研究历史上里程碑式的时刻，不是天天发生的。”[注]在植物中，基因组编辑技术已经培育出小麦、水稻、土豆、番茄等物种的改良版本。[注]“我们在考虑在5~10年内把这些产品推向市场。”杜邦先锋良种公司的副总裁尼尔·格特森（Neal Gutterson）说，先锋良种是杜邦公司化学和生物科技种子产业的一部分。“与其他技术的时间线比起来，这项技术的时间线真是太棒了。”[注]如今，创造转基因物种太容易，

似乎注定会在医学和农业中掀起一场变革。那么，基因组编辑技术背后的科学道理是什么，是什么使它与之前的技术比起来威力无穷呢？

事实上，虽然基因组编辑技术的革命是最近的事，但它背后的科学要追溯到几十年以前。点燃这场革命火花的，是几位科学家意识到有一系列前人的研究可以被组合在一起，形成一项新技术。我们可以把这项技术想象成一把非常精准的“分子剪刀”，它能像第二章中提到的限制酶一样准确地作用于一段DNA序列，但与限制酶不同的是，它还可以在活细胞中使用。正如哈佛大学的乔治·丘奇（George Church）最近对这项新技术的描述：“我们甚至不需要把基因组从生物中拿出来……这就像往车里扔一个活塞，活塞自己就能找到该去的位置。汽车的发动机还在转着，但它已经把原来的活塞替换好了。”注更重要的是，这把“分子剪刀”不仅能够在特定位点切割基因，还可以引导其他工具，用各种不同的方式修改基因。

“分子剪刀”

活细胞中DNA双螺旋的断裂使我们有可能在该处精确修改基因组，这一点是纪念斯隆–凯特琳癌症中心的玛丽亚·雅辛（Maria Jasin）和同事在20世纪90年代末首次发现的。雅辛的主要兴趣是理解DNA断裂在肿瘤形成中的作用。她当时在研究乳腺癌2号基因，我们在第一章已经谈到，这个基因在DNA修复中有重要的作用，它的突变会极大地增加罹患乳腺癌和卵巢癌的风险，因为DNA断裂被修复的概率大大降低了。注这项研究中有一点很有趣，他们发现正常细胞中的修复过程主要以两种方式进行：或是通过把断裂的两端连起来，或是通过同源重组来恢复正确的序列，而后者的准确性要高得多（见图4–1）。注

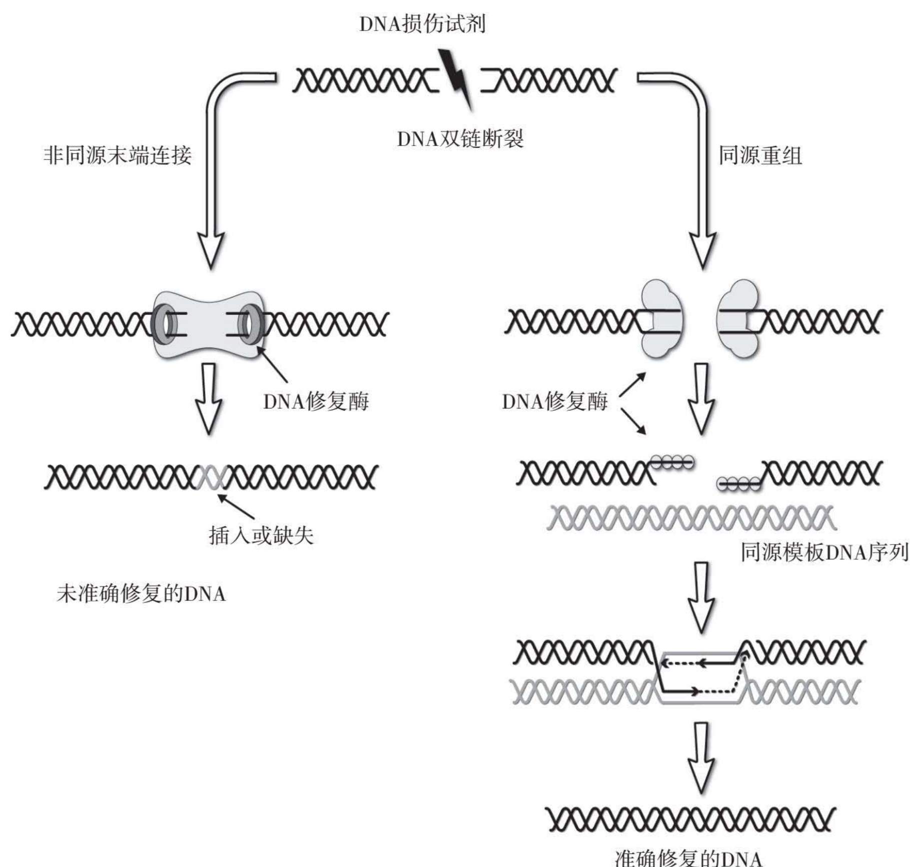


图4–1 DNA双链断裂后的修复机制

这表明，如果可以找到一种方法在基因组的特定位置准确地制造断裂，细胞的修复机器就有可能在连接断裂两端的DNA时产生错误，从而导致这个基因的敲除。如果这时人为添加合适的DNA片段，细胞还可能会用这个片段替代原有的DNA，产生"敲入"的遗传改变。唯一的问题是，当时还不知道有什么在特定序列处造成DNA断裂的方法。

事实上，获得这样的工具还要再过10年，是由约翰·霍普金斯大学的斯里尼瓦桑·钱德拉塞嘉兰（Srinivasan Chandrasegaran）和同事发现的。他们当时在研究一个叫FokI的蛋白，是一种我们在第二章时讲过的限制性内切酶。研究清楚地表明，FokI可以被分成两个独立的结构区域，一个区域执行酶的切割工作，而另一个区域识别要切割的DNA序列。钱德拉塞嘉兰意识到，既然两个区域有如此明确的划分，也许可以把FokI中有切割功能的区域与另一种能识别基因组中不同位点的蛋白拼接。注如果成功的话，

他们就创造出了一个可以作用于任何基因的切割工具。实现这个想法只需要在某种蛋白家族中找到可以识别各种各样DNA序列的蛋白，最后钱德拉塞嘉兰在锌指蛋白中找到了它。

锌指蛋白有调控基因的功能，它的得名是因为蛋白的核心处有锌离子，并且三维结构中有长得像手指形状的部分。(注)它们调控的基因是由类固醇激素控制的。类固醇激素是身体中的信使，它包括性激素中的睾酮和雌激素中调节怀孕的黄体酮，还有受到压力时体内释放的皮质醇。这些激素起作用时会与一种特定的锌指蛋白结合，然后锌指蛋白会附到特定的目标基因上，激活基因表达。让钱德拉塞嘉兰格外感兴趣的是，这类蛋白数目繁多，每个蛋白都能识别一段DNA序列，这给了他一个灵感：把不同的锌指蛋白与FokI的DNA切割区域拼接起来，就能创造出识别特异序列的DNA切割酶（见图4–2）。第一个ZFN（锌指核酸酶）就这样产生了。实验表明，这个杂种蛋白质确实有上面所说的能力。

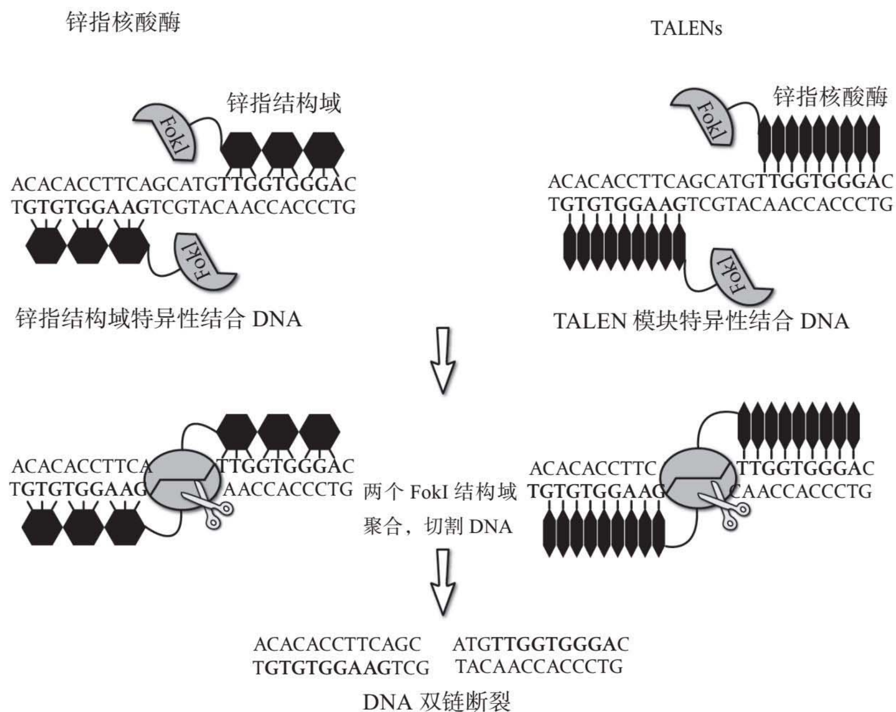


图4–2 ZFN和TALEN

ZFN使得人们第一次能够对各种不同物种的基因组进行精准的遗传修饰。

犹他大学的达娜·卡罗尔（Dana Carroll）首次用这项技术在果蝇中修改了一个基因。卡罗尔说："它第一次表明我们可以在真正的生物中、在基因本来所在的基因组位点处击中一个真正的基因。"ZFN还极大地促进了对一个特别物种进行遗传工程操作的能力，这个物种就是石斑鱼。我们在第三章曾看到，斑马鱼被用来研究胚胎发育中的分子变化，也被证明对研究成年脊椎动物的生命过程很重要。然而，人们一直没有找到敲除或敲入斑马鱼基因的方法。有了ZFN以后，人们第一次繁育出转基因斑马鱼，并用它来研究特定基因在发育中的作用，以及那些在成体中调节重要身体活动的基因的功能。其中一项研究用ZFN敲除了参与调控凝血过程的抗凝血酶III基因，发现敲除该基因的鱼发生血栓的风险随年龄的增长而增大。这里所说的血栓形成是一种过度凝血的疾病，在人类中可能引起心脏病和中风，而这个斑马鱼突变体有助于科学家理解血栓形成的分子基础，也可以用来测试一些抑制过度凝血的药物。

最近，人们还把FokI的切割区域与另外一个蛋白家族的DNA识别区域拼接到了一起，这个蛋白家族叫TALEs（类转录激活因子效应物）。它们是由感染植物的细菌分泌的，能激活植物细胞中特定的基因表达，使病原体更容易在宿主中生长。TALE与FokI拼接产生的蛋白质就叫作TALEN（类转录激活因子效应物核酸酶，见图4–2）。重要的是，因为TALEs的数量比锌指蛋白多得多，用TALEN能改变的基因组区域就比ZFN多得多。人们已经使用这种新工具成功地修改了很多物种，包括酵母、果蝇、斑马鱼、猪、拟南芥，还有体外培养的人类细胞。

虽然ZFN和TALEN的功能很强大，作为工具它们还是相对"笨重"，因为每次使用都必须合成一个新的蛋白质来产生新的切割特异性，这种不太简便的操作步骤限制了它们在生物医学中的生产和使用。因此，在这些切割工具被开发出来之后，人们还在继续研究更好的工具。最后，随着对细菌中一种能切割特异序列的酶的发现，基因工程领域有了一个重大突破。这种酶与ZFN和TALEN有一个关键的不同点：DNA化学上的兄弟——RNA，引导切割酶找到DNA基因组中特定序列的识别装置。

CRISPR的切口

这个后来被证明极富革新性的切割系统叫作CRISPR/CAS9，其中CRISPR是"规律成簇间隔短回文重复"的英文单词首字母缩写，CAS9则是切割DNA的酶。事实上，人们早在1987年就知道CRISPR重复序列的存在了，是由大阪大学的石野良纯（Yoshizumi Ishino）和同事在大肠杆菌的基因组中首次注意到的。当时，他们在研究一个叫凋亡抑制蛋白的基因，在对

该基因的编码区域进行测序时，为了寻找能够开启或关闭该基因的调控元件，石野良纯团队也测序了基因组上与之相邻的区域。然而，研究者却发现了一些奇怪的东西。凋亡抑制蛋白的基因旁边有5段相同的DNA片段，每一段都被一段间隔序列隔开，每段间隔序列的DNA序列各不相同。在描述这些“不寻常的”DNA结构时，石野良纯团队下结论说：“这些序列的生物学意义尚属未知。”读者们仿佛可以看到他们无奈耸肩的样子。注

直到2002年，荷兰乌德勒支大学的吕德·扬森（Ruud Jansen）用计算机对不同细菌的基因组进行“生物信息学”研究，得到了一个令人惊讶的结果。研究者注意到，这种怪异的基因“三明治”绝不是大肠杆菌独有的，拥有它的细菌物种数量之广，简直令人瞠目结舌。注正是扬森和他的同事给这些序列起名为CRISPR。他们也发现这些序列一般可以在CRISPR相关基因，即CAS旁边找到，而CAS基因所编码的蛋白质结构与那些能与DNA发生相互作用的酶的结构很相似。研究者得出结论，这种关联暗示着CAS基因与CRISPR序列存在“功能上的关系”，但这种关系的作用还不清楚。注

又过了三年，到2005年，几个研究组各自发现了一件有趣的事情。他们注意到，CRISPR的间隔序列看起来很像噬菌体的DNA——一种我们第二章曾讲过的感染细菌的病毒。当在马里兰州贝塞斯达的美国国立生物技术信息中心，演化生物学家尤金·库宁（Eugene Koonin）听说这个发现时，便知道关键的一刻来临了：“咔嗒一声，一切豁然开朗。”注库宁认为，细菌会用CAS酶抓取病毒中的DNA碎片，然后在同种病毒来袭时用CRISPR来识别入侵者，用科学记者卡尔·齐默（Carl Zimmer）的话来说，就是生成一个“分子通缉犯数据库”。注就像人的免疫系统可以对以前的感染产生记忆，在病原体再次出现时迅速做出反应（所以我们一般只会被水痘等病毒感染一次），而细菌也有一个类似的系统。现在看来，CRISPR序列绝不是什么没用的垃圾DNA，它可能在细菌的免疫中起到关键的作用。这项发现立刻在一个意想不到的领域产生了实际用处。

在生产食品添加剂的丹尼斯克公司工作的微生物学家鲁道夫·巴朗格（Rodolphe Barrangou）意识到，CRISPR序列可能对他们公司所使用的把牛奶转化为酸奶的细菌很重要，因为有时整个培养物都会被噬菌体爆发所破坏，而CRISPR可以为它们提供防御功能。注为了测试库宁的假说，巴朗格和同事用噬菌体感染了发酵牛奶的嗜热链球菌。病毒杀死了大部分细菌，但有一些活了下来。研究者分析了这些有抵抗力的细菌，发现它们把噬菌体的DNA碎片插入了自己的间隔序列。在他们去除这些新的间隔序列后，细菌丢失了抗性。这项发现让很多生产商都从自己的培养物中选出了带有特定CRISPR序列的菌株，使培养物能够抵抗病毒的暴发。巴朗格

说：“如果你吃过酸奶或者奶酪，你很可能已经吃过CRISPR过的细胞了。”

以上就是CRISPR序列的功能，但这种防御系统背后的机制还不清楚。最后，这个问题被加利福尼亚大学伯克利分校的珍妮弗·杜德娜和瑞典于默奥大学的法国科学家埃马纽埃尔·沙尔庞捷（Emmanuelle Charpentier）突破了。杜德娜在夏威夷的希洛长大，那里有巨大的瀑布、肥沃的雨林和鲜花盛开的热带花园。虽然那里听起来是个度过少年时光的好地方，但金发碧眼的杜德娜觉得自己与其他孩子格格不入，因为他们大都是波利尼西亚人和亚洲人的后裔。“我觉得，对他们而言，我看起来像个怪物，”她最近回忆道，“我也觉得自己像个怪物。”这种被孤立的感觉让她沉迷于书籍，使她在很小的时候就对科学产生了兴趣。在学校听了一位女性科学家讨论癌症研究之后，杜德娜找到了人生的方向。“我激动得说不出话来，”她说，“我想成为她。”

先是在哈佛大学的杰克·绍斯塔克（Jack Szostak）实验室读博，再在科罗拉多大学的托马斯·切赫（Thomas Cech）实验室做博士后研究，杜德娜得到的指导可谓无可挑剔，因为这两位导师后来都获得了诺贝尔奖。当加利福尼亚大学伯克利学校的环境学者吉莉恩·班菲尔德（Jillian Banfield）请杜德娜帮忙测序从加利福尼亚的废矿中分离出的细菌基因组时，杜德娜已经是公认的RNA结构专家，而RNA越来越被认为与DNA一起在细胞中起关键作用。杜德娜回忆说：“那时觉得，这可能是我研究过的最模糊不清的东西了。”他们的基因组分析揭示了CRISPR序列的存在，而在此过程中，杜德娜对这个细菌防御系统非常着迷，决定研究它的分子基础。由于对RNA特别感兴趣，杜德娜对于RNA似乎在CRISPR系统中起到重要的媒介作用这一点非常好奇，虽然还不清楚它究竟是如何工作的。

此时，杜德娜在一场会议上遇到了埃马纽埃尔·沙尔庞捷。沙尔庞捷是一位微生物学家，当时也在研究CRISPR，但她是在链球菌中研究它的作用。链球菌是一类细菌的统称，有的会导致喉咙痛，有的具有可怕的“食肉”特性，甚至可能致死。沙尔庞捷研究的这种链球菌产生的CAS蛋白叫作CAS9。当这两位科学家交流她们研究CRISPR的不同方法时，她们清楚地意识到，二人应该将互补技能结合起来共同研究。果然，不到一年的时间里，她们就做出了重大发现。“我们发现CAS9能够在一个小RNA分子的引导下造成DNA双链断裂，”杜德娜说，“最重要的是，我们真正地揭开了CAS9蛋白质是如何工作的。”

杜德娜和沙尔庞捷发现，CRISPR发挥作用先是通过生成病毒DNA的RNA

拷贝，然后这个向导RNA会引导CAS酶到病毒基因组的特定位点进行切割（见图4–3）。在某种意义上，它有点儿像把文本搜索功能与“剪切—粘贴”的功能结合在一起：用向导RNA进行搜索，CAS9酶进行剪切。然而，这个发现真正革命性的一点是，它不仅揭示了微生物中一种关键生命活动背后的机制，还意味着这个系统有可能被采纳为遗传工程的一种形式。

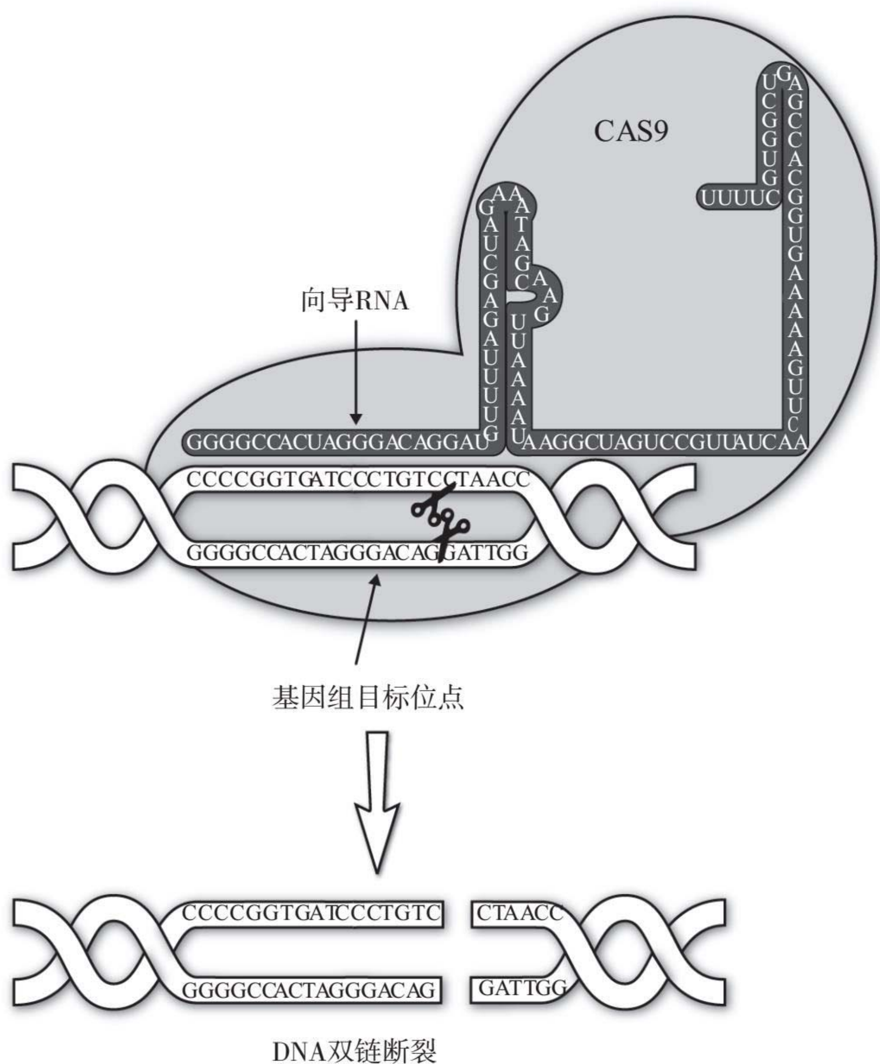


图4–3 CRISPR/CAS9系统切割目标DNA

杜德娜说：“有一天……我们意识到，天哪，这可能会变成一项非常强大

的技术。”[注]她和沙尔庞捷意识到，人们有可能重新设计这个系统，让它识别新的DNA序列。“如果可以让它在真核生物，即植物和动物中工作，我们就得到了一个新系统，让我们可以决定在基因组的什么位置有效地制造双链断裂。”[注]当然，ZFN和TALEN也可以做到这一点，但就像沙尔庞捷指出的：“对于其他所有的工具，每次想要作用于DNA的某个特定位点时，都要设计一个新的蛋白质，但CAS9是任何人都可以使用的工具，便宜、快速、高效，大大小小的生物都适用。”[注]与ZFN和TALEN不同，CRISPR永远使用同一个酶——CAS9，需要更换的只是向导RNA，而向导RNA几天之内就能合成出来，价格也相对低廉，所以CRISPR所消耗的时间和金钱比其他技术少得多。事实上，据布兰迪斯大学的詹姆斯·哈伯（James Haber）估计，ZFN要比CAS9和向导RNA加起来贵上150倍，因为订一个ZFN一般至少要5 000美元，而后者只要约30美元。“价格低廉有效地把这项技术带到公众之中，所以我们才看到每个人都在使用它，”哈伯说，“这是一场浩大的革命。”[注]那么，这场革命是如何进行的呢？

基因组编辑技术最直接的应用是创造基因敲除的细胞或生物。当切割酶在特定的序列处切割DNA时，细胞会做出响应，试图修补断裂的DNA。但是，像我们在“分子剪刀”一节中讲到的，这种修复手法常常有些拙劣，如果是发生在编码蛋白质的基因中，它可能会扰乱遗传编码，使细胞无法产生这个蛋白质。不过，我们还可以把一段DNA与CAS9和向导RNA一起导入细胞，并使这段DNA与切割位点附近的序列基本相同，只带有“点突变”或荧光标记这种微小的改变。这样的话，细胞自带的同源重组机制就可以利用这段DNA来产生“敲入”的改变。像我们在第二章看到的，这种精准的基因打靶在小鼠中已经进行了一段时间，但是通过间接的途径，需要先改变胚胎干细胞，再用胚胎干细胞产生转基因小鼠。基因组编辑技术则可以应用于任何物种的任何细胞，而且与胚胎干细胞方法不同，它的效率极高，不需要药物选择来识别百万分之一概率的事件。因此，世界各地的研究团队都在应用这项技术研究自己感兴趣的细胞类型和物种。

培养皿里的生命

体外培养的人体细胞是生物医学研究中使用的重要系统。我们可以从活组织检查或者捐献的遗体中获取人体细胞，但这种“原代”细胞有内在的寿命限制，如果让它们在培养皿中生长，它们会在40~60次细胞分裂之后（具体数字取决于细胞类型）停止分裂。这种现象叫作“海弗利克极限”，以1962年发现此现象的伦纳德·海弗利克（Leonard Hayflick）命名，被认为与自然衰老过程有关。[注]但是，癌细胞的分裂能力没有这种限制，可能是因为正常细胞中存在一些自然的障碍，因此无法无限地复制，而癌细胞

通过一些突变克服了这些障碍，从而获得了永生。第一个，也是最著名的一个永生化细胞系是海拉细胞系。

这个细胞系是在1941年从一位可怜的黑人女性海莉耶塔·拉克斯（Henrietta Lacks）的高度恶性的宫颈癌细胞中分离出来的，她本人并不知情，也没有征得她的同意。拉克斯很快就被癌症夺去了生命，但海拉细胞系继续在世界各地的实验室培养箱里增殖着，被用来开发脊髓灰质炎疫苗，辅助癌症和艾滋病的研究，还被用来评估有毒物质和辐射对人类细胞的危害。后来，研究者从肿瘤中分离出了更多的永生化人类细胞系，还发现用致癌病毒感染正常人类细胞也可以使其永生化。一些永生化细胞系保留了其起源细胞类型的特点，这意味着我们可以在培养皿里研究这些细胞类型的特性。例如，一些从胰腺中分离的永生化细胞系会像正常的胰岛B细胞一样在葡萄糖的刺激下分泌胰岛素。

像我们在第二章看到的，精准修改小鼠胚胎干细胞基因组的方法为生物医药带来了革命，因为它可以用来创造转基因小鼠，让我们能够在活体哺乳动物中剖析基因的功能。讽刺的是，人类是除了小鼠和大鼠以外唯一一个能从体内分离出胚胎干细胞的物种。出于显而易见的伦理学原因，我们不可能先用胚胎干细胞产生活的人类嵌合体，然后让这些嵌合体繁育出转基因人类。所以，我们的问题是，基因组编辑技术是否有可能被应用于永生化人类细胞系，或者直接用于活体检查取得的原代细胞，从而研究特定基因在细胞活动中的作用。

其实，在基因组编辑技术开发出来之前，已经有一种改变人类细胞中基因表达的方法，叫RNA干扰技术。这种技术起源于从矮牵牛到人的物种中都存在的一种自然现象，即某些种类的RNA会抑制基因的表达。我们在第二章讲过，基因中DNA的字母序列是一种线性代码，它能够翻译成另一种线性代码，即每个蛋白质独一无二的氨基酸序列。但是，翻译不是直接进行，而需要信使RNA作为中间体，它本质上就是每个基因的编码序列的拷贝。在RNA干扰过程中，有调节功能的小RNA可以触发摧毁信使RNA的机制，或者阻碍它被翻译成蛋白质。这个过程受到细胞中两个自然存在的蛋白质的调节：一个叫Dicer酶的蛋白质负责生成这些有调节功能的siRNA，另一个叫RNA诱导沉默复合物（RISC），调节对信使RNA的破坏或对翻译的阻碍（见图4–4）。发现这个过程的马萨诸塞大学的克雷格·梅洛和安德鲁·法尔（Andrew Fire）在2006年获得了诺贝尔生理学或医学奖。RNA干扰技术的重要性有两方面：第一，它所揭示的RNA在基因调控中的作用比以前人们所预想的要重要得多；第二，它提供了一种工具，可以在不同物种的各种细胞类型中抑制特定基因的表达，特别是可以在人类

细胞中“敲低”（knock down）基因表达。

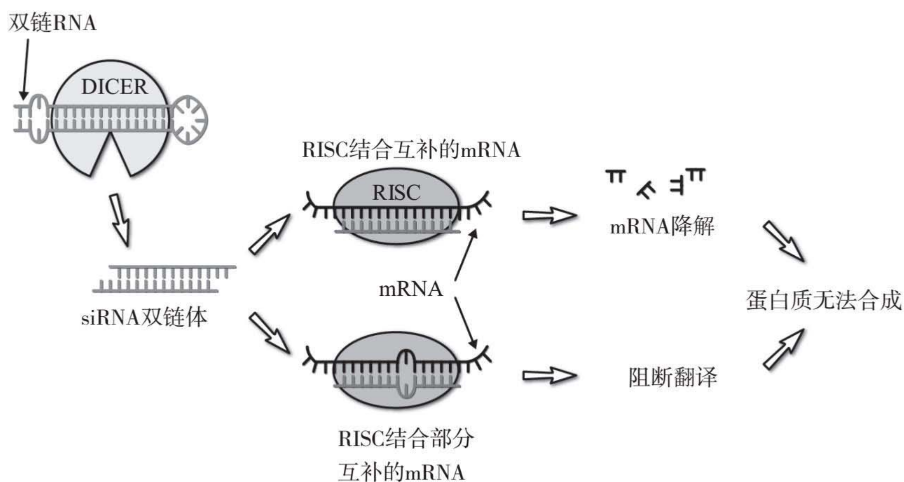


图**4–4 RNA**干扰抑制基因表达

有史以来，人们第一次可以探索人类细胞中特定基因的功能了。2009年，我和同事用这个方法在人类细胞系中研究一个叫作TPC2的蛋白，它会在一个叫溶酶体的细胞结构的表面形成小孔，我们发现它在产生钙信号的过程中起到关键作用。注以前，溶酶体只被认为是细胞的“垃圾桶”，能吞掉细胞中的废弃物，但像我们这样的研究表明它还有一个重要的功能，就是通过钙信号调控各种细胞过程。注

虽然RNA干扰技术有以上这些重要的优势，但也有一些局限性。其一是，它对蛋白质生成的抑制经常是不彻底的，不像在DNA中敲除基因后可以完全阻碍基因表达。另外，这个方法只能被用来抑制基因表达，而不能像我们讲过的敲入方法一样引入微小的改变。因此，当CRISPR基因组编辑技术刚被开发出来时，一个显而易见的问题是，它能否被用来在体外培养的人类细胞中制造基因敲除或敲入。证明它有这个能力的，是一名我们前面讲过的科学家——张锋。

我们在第三章看到，张锋读博士时师从卡尔·戴塞尔罗斯，他的导师后来评价说，“张锋的技能对光遗传学的创立绝对是不可或缺的”。注然而，在生物科技的一个新兴领域留下自己的印记，对张锋而言显然是不够的。他曾被称为“技术界的迈达斯注”，就是因为他在生物科技的多个领域都有先驱性贡献。注他在哈佛大学保拉·阿洛塔（Paola Arlotta）实验室做博士后时发明了一种TALE的用法，不是用它来切割基因，而是人为地激活

基因。阿洛塔后来曾称赞张锋极富开创性解决问题的能力。“他有一种能把事情简化的能力，”她说，“这种天赋不是每个人都有的。”[注]在麻省理工学院的博德研究所建立自己的实验室之后，张锋在一次科学顾问委员会会议上听了一个关于CRISPR的报告。“我觉得有些无聊，”他说，“在那位研究者讲的时候，我直接用谷歌搜索了一下。”[注]然后他去迈阿密参加一个会议，但在那里，他一直在阅读关于CRISPR的论文，在笔记本上写满了如何用它来修改人类基因组的想法。“那是一个极其激动的周末。”他评论说。[注]回到波士顿，张锋马上开始尝试是否可以使用这项技术编辑体外培养的人类细胞。2013年年初，他发表了自己的发现，表明用这项技术可以在人类细胞中同时敲除不止一个基因，而是多个基因。事实上，他不是追逐这个目标的唯一一位科学家，在张锋发表论文的同一期《科学》杂志上，乔治·丘奇发文称，他也用CRISPR/CAS9编辑了人类细胞。[注]

事实证明，在人类细胞系中敲除基因的能力对揭示基因的功能非常重要。人类基因组计划表明，我们的基因组中有22 000多个基因，但我们对它们功能的理解还很不完整，很多重要的细胞过程的分子基础也非常不清楚。我们需要把特定的基因与特定的细胞过程联系到一起，在这方面，我们还有很多工作要做。其中一个方法是，逐一敲除单个基因，然后评估该基因敲除对某一过程的影响。但如果使用这种策略，筛查整个基因组可能要花很多年。有一个更强大的方法，是进行所谓的“全基因组筛查”。[注]在这样的筛查中，细胞被培养在几千个网格状排列的“小孔”里，每一个孔里加入一个CRISPR/CAS9构件，抑制一个特定基因的表达。人类基因组中有超过22 000个基因，那我们就需要筛查同样多的小孔，之后还要再对所有小孔进行与我们感兴趣的某一细胞过程有关的测试。

张锋领导的团队进行了这样的筛查，并找到了一些与体外培养的人类黑色素瘤细胞产生维罗非尼抗性有关的基因，这种药物是用来治疗皮肤癌的。[注]因为药物抗性是一些癌症在初次治疗成功后复发的主要原因，这项研究的结果可以为医生设计对抗抗药性的方法提供重要信息。另外一项由张锋和同在麻省理工学院的菲利普·夏普（Philip Sharp）共同领导的研究，是用基因组编辑技术在小鼠中筛选与肿瘤形成有关的基因。夏普说，因为“肿瘤演化具有一套极其复杂的过程，有一系列特征，受到多个基因网络的控制”，因此在活体动物中研究癌症是很重要的。[注]

这项研究的目标是发现参与癌症转移的基因。在癌症转移过程中，恶性增殖的细胞会逃出它的起源组织，被血液带到身体各处，传播癌细胞。首先，研究者用基因组编辑技术在体外培养的小鼠肺细胞中敲除基因组各处的基因（见图4–5），然后把这些细胞注射入活鼠体内，在某些情况下，

小鼠产生了能转移的癌细胞。通过分离癌细胞并对其基因组进行测序，研究者可以找出这些癌细胞中是哪些基因被敲除了，从而认识到这些基因在癌细胞转移中的作用。张锋相信，这项研究“代表着使用CAS9来发现引起癌症等复杂疾病的基因的第一步”。注

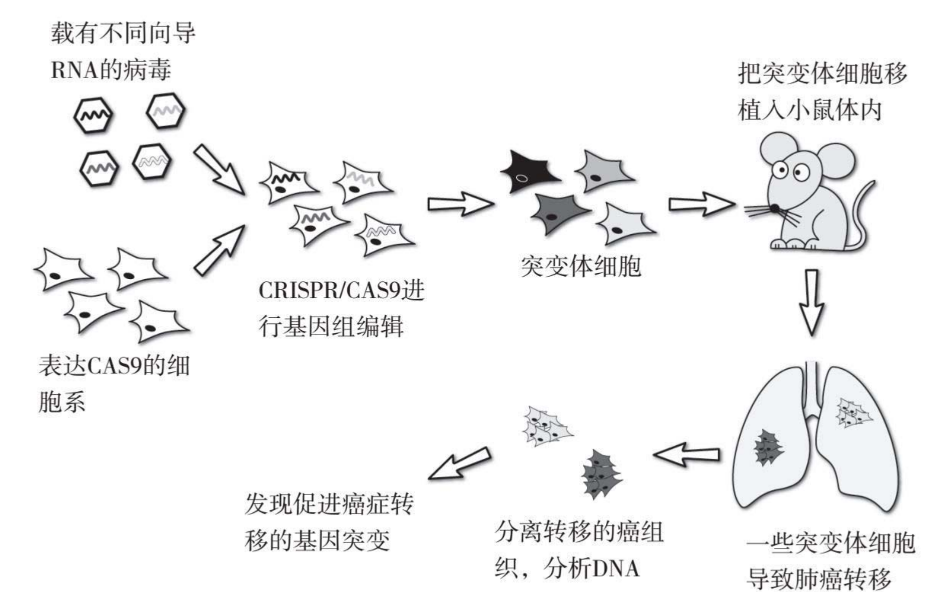


图4–5 对参与肺癌转移的基因的全基因组筛选

遥控基因

以上的研究使用了基因组编辑技术敲除基因，但同样的方法也可以用来制造更微小的敲入改变，如产生与人类疾病有关的单个氨基酸改变，或者给蛋白质添加荧光标记。我们在第二章已经看到，这种微小的遗传改变是如何以胚胎干细胞作为媒介被植入小鼠基因组的，但有了基因组编辑技术以后，我们就有可能通过一步操控并培育出敲入小鼠，只要加入一段与目标区域相似的DNA片段就可以了。注相比胚胎干细胞方法所要求的复杂的基因构件，这种DNA片段用DNA合成仪只需几个小时就能生产出来。因此，CRISPR/CAS9的方法使我们能够快速产生敲除和敲入小鼠，从而在动物模型中研究特定基因的功能。用胚胎干细胞的传统方法产生敲除和敲入小鼠一般要花一年半，花费高达两万美元，但就像范德堡大学的转基因小鼠专家道格拉斯·莫特洛克（Douglas Mortlock）所说：“现在我们差不多就是把这东西打到小鼠胚胎里，三周之后，有突变的小鼠就出生了……花

费不超过3 000美元，令人叹为观止。”注

不过，基因组编辑技术有一个特别有意思的方面是，它潜在的应用范围远远超过常规的敲除、敲入细胞或动物。特别是对于CRISPR/CAS9系统，它能把CAS9酶引导到基因组中特定序列附近，这产生的可能性远不止阻断基因或者修改蛋白质产物的性质这么简单——这种以序列特异性的方式放置CAS9的能力可以用来对基因的开启和关闭施以人为控制。在这里，CRISPR/CAS9不是像剪刀一样工作，而是更像调节明暗的开关。要理解它具体的工作原理，我们需要更详细地了解基因是如何表达的。

在从细菌到人等生物中，基因都是被一类叫作转录因子的蛋白质调节的。注这些蛋白质能与基因附近的调控DNA序列（所谓的“启动子”）相结合，调节RNA聚合酶的活性，而RNA聚合酶负责生成信使RNA，即基因和它的蛋白质产物的中间体（见图4–6A）。每个基因都受到大量调控序列控制，而每个调控序列或激活、或抑制RNA聚合酶，这就产生了非常精巧的控制，基因在某种细胞内如何表达，便取决于这种细胞中有哪些转录因子。

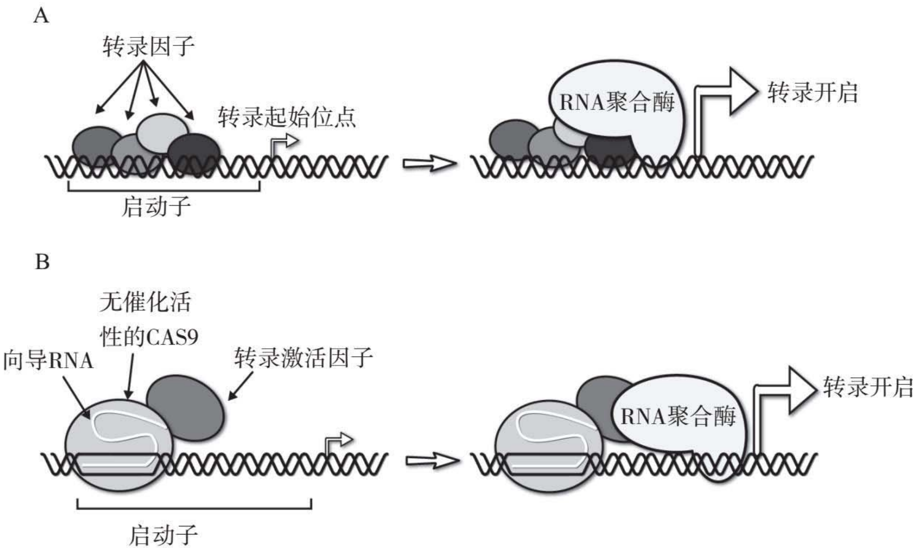


图**4–6** 转录因子和**CAS9**对基因表达的调控

用传统方法产生转基因小鼠时，所使用的基因构件中转入的基因旁边会有一段调控DNA序列，而且一般是能与很强的激活性转录因子结合的调控序列，以此保证转入的基因能一直处于启动状态。另一种设计，是让转入的

调控序列只在小鼠被注射特定的化学物质时才与转录因子结合，使我们能够控制动物中的基因表达。[注]这种技术的局限性在于，它只能控制随机插入基因组的外源基因，而基因组编辑技术却让我们能够控制细胞自身基因的表达。我们可以用向导RNA引导一个改造过的CAS9，这个版本的CAS9不会切割DNA，而能把一个特定的转录因子吸引到基因组的这个位点（见图4–6B）。这个方法还有其他版本，比如使用可诱导的转录因子，但它只有小鼠被注射了化学物质时才会结合DNA。开启或关闭基因表达的潜在方法可能还有更多，其中一种来自我们在第三章讨论过的光遗传学技术与CRISPR/CAS9的交叉。

最近，东京大学的佐藤守俊（Moritoshi Sato）团队展示了如何使用光来调控CRISPR/CAS9基因组编辑技术。佐藤认为，常规CRISPR/CAS9技术的一个局限是，“现有的CAS9不允许我们修改一小部分的细胞中的基因组，比如大脑中的某些神经元……因此我们想开发一种强大的工具，实现对基因组编辑技术在时间和空间上的控制”。[注]为了做到这一点，佐藤和同事把CAS9分割成了没有活性的两部分，给每部分都加上了对光敏感的标签。当这两部分与向导RNA一起在细胞中表达时，它们不能编辑目标基因，但在细胞受到蓝光照射时，两部分就会结合成一个有活性的酶，并切割DNA（见图4–7）。这项研究让加利福尼亚大学戴维斯分校的生物学家保罗·克内普夫勒（Paul Knoepfler）印象深刻，他说：“这是一个有效的新系统，能够用光极其精确地控制基因编辑。”[注]虽然这项技术只在体外培养的细胞中测试过，但鉴于现在基因组编辑技术的发展速度如此之快，在小鼠模型中把它开发出来只是时间问题。在小鼠模型中，举例来说，可以用它来精确敲除大脑中特定细胞的特定基因。这个方法还可以修改，比如我们可以用光激活能够调控基因表达的CAS9。控制的效果也是可逆的，因为只要把光关掉，CAS9就会分离，目标基因就会停止表达。

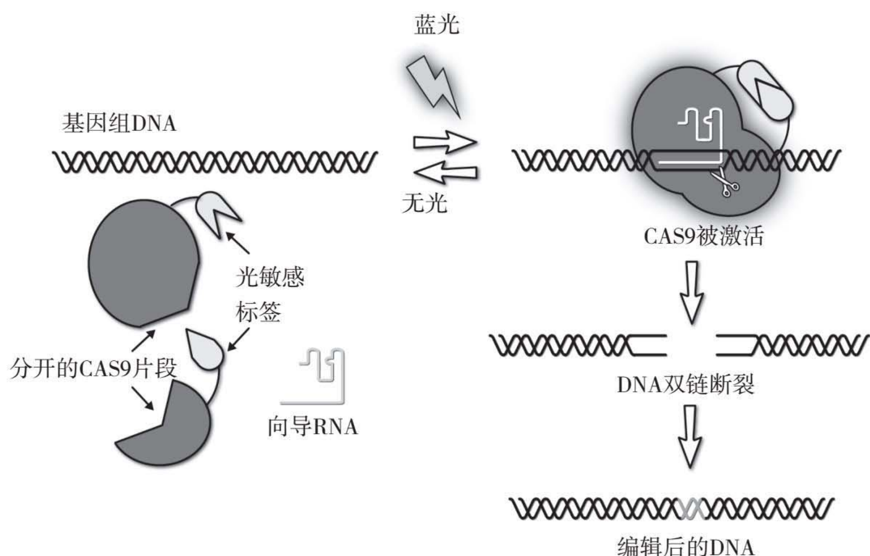


图4–7 光激活的基因编辑

其实，这只是遥控基因表达的众多方式之一。洛克菲勒大学的杰弗里·弗里德曼（Jeffrey Friedman）和伦斯勒理工学院的乔纳森·多迪克（Jonathan Dordick）共同领导了一项研究，用磁场激活活鼠体内的基因表达。注研究者先改造小鼠，让它表达一个能被钙信号激活的胰岛素基因，同时还让它在细胞膜上表达一个叫瞬时受体电位香草酸亚型1的孔蛋白。这种孔蛋白会对磁性设备产生反应，使钙离子流入细胞。当小鼠被放入磁场时，在它的血液中检测到了胰岛素的存在。多迪克相信，这种方法"在遥控基因表达方面是一个重大进展，因为它是非侵入性的，而且容易调整。这种方法不需要插入任何东西、不需要线、不需要光系统就能导入基因疗法中所需要的基因"。注虽然这个例子中用的是一个间接方法，但我们可能很快就会看到一个基因被设计成响应某个调节蛋白，通过这个蛋白直接被磁场激活的研究了。

专利问题

在有些事情上，CRISPR/CAS9的这些先驱能够达成一致，比如基础科学研究的重要性。珍妮弗·杜德娜强调，科学家往往"除了以理解事物如何工作为目标，不会在心中设置任何实用性的目标……研究细菌免疫系统，理解细菌如何应对病毒感染是个有趣、令人着迷的课题，我从来不曾预期这个课题会产生这样的结果"。注在承认科学中"某种大的假说、方向、兴

趣”的重要性的同时，埃马纽埃尔·沙尔庞捷也相信，这个发现表明，“有时你只是碰见了一些东西，想把它们拼凑到一起，也许并没有什么道理，但你就是想这样做。科学家需要得到支持，让他们做一些疯狂的实验，看结果引向何处”。[注]

虽然基因组编辑技术起源于基础研究，但它在医疗和农业中强大的应用潜力使CRISPR/CAS9的几位发现者之间的关系变得紧张起来，到底是谁在发现中起到了主要作用？谁能够申请到这项技术的专利？这种紧张关系的第一个迹象是2014年4月的新闻，杜德娜和沙尔庞捷分成了互相竞争的两个阵营。沙尔庞捷建立了一家叫CRISPR医疗的联合公司，我们在“培养皿中的生命”一节中提到的RNA干扰技术的发明者之一克雷格·梅洛也在其中，他们的风险投资人承诺投资2 500万美元把这项发明商业化，用于医疗用途。同时，杜德娜加入了张锋与乔治·丘奇的爱迪塔斯医药公司，并得到了4 300万美元风险投资，把这项技术发展用于诊断治疗。[注]

随后，杜德娜与爱迪塔斯医药公司的关系破裂，她转而投入一家叫作驯鹿生物科学的公司。[注]这次分道扬镳是由于专利的冲突，因为张锋在申请专利时声称他是第一个开发基因组编辑技术的人。[注]可是，难道我们在“CRISPR的切口”一节中列出的发现的时间线不是已经表明，是杜德娜和沙尔庞捷首先发现了CRISPR/CAS9的基本机制，而且认识到它有潜力成为基因组编辑工具吗？显然，2014年11月，为这两位科学家颁发“科学突破奖”的评审委员会也这样认为。这个奖项有300万美元奖金，是诺贝尔奖奖金的两倍，创立人中有俄罗斯企业家尤里·米尔纳（Yuri Milner），他放弃攻读物理学博士，转而从投资互联网公司中赚了10亿美元的资产，还有来自Facebook的名人马克·扎克伯格（Mark Zuckerberg），谷歌联合创始人塞吉·布林（Sergey Brin）以及中国互联网巨头马云。[注]

然而，张锋似乎决意要挑战别人心目中他对基因组编辑技术的贡献排行第二这个想法。出于对他的支持，麦戈文脑研究所的所长罗伯特·德西蒙（Robert Desimone）（张锋在这个研究所也有职务）最近对《经济学人》（*The Economist*）上报道CRISPR/CAS9的发明过程提出异议。在给杂志社的信中，他写到杜德娜和沙尔庞捷的论文研究的是“在试管里纯化的蛋白质，里面没有细胞，没有基因组，也没有编辑。论文中只是强调了它的潜力，说它也许有可能被用来编辑基因组”。[注]张锋所在的麻省理工学院的博德研究所也发布公告说，该研究所“虽不是第一个申请与CRISPR有关专利的研究所，却是第一个为一个真正的发明申请专利的，申请中包含了成功编辑哺乳动物基因组方法的实验数据”。[注]同时，2016年1月，博德研究所的所长埃里克·兰德（Eric Lander）因他为《细胞》（*Cell*）撰写

的一篇综述文章而饱受攻击。这篇文章题为《CRISPR的英雄们》（The Hero of CRISPR），它本应是一篇客观地介绍基因组编辑技术历史的文章，但一些批评者认为它扭曲了CRISPR的历史，抬高了张锋的贡献。加利福尼亚大学伯克利分校的教授迈克尔·艾森（Michael Eisen）称其为“最令人反感的科学公关”和“费尽心机地破坏杜德娜和沙尔庞捷的专利申请和获奖理由”。

这场专利纠纷引起的争议可能是CRISPR/CAS9的发现未能在2015年10月赢得诺贝尔奖的幕后因素之一。杜德娜和沙尔庞捷曾被汤森路透社透露说她们获得了诺贝尔化学奖，但化学奖最终颁给了托马斯·林达尔（Tomas Lindahl）、保罗·莫德里奇（Paul Modrich）和阿奇兹·桑贾尔（Aziz Sancar），表彰他们对DNA修复的研究。事实上，诺贝尔奖如果颁给像CRISPR/CAS9这么新的发现是极不寻常的，但也有一种可能，就是诺贝尔奖评审委员会也想看到每个人在这项发现中的贡献得到更清楚的划分。此外，有一些资深遗传学家对当前的专利战争表示忧虑，比如诺贝尔奖获得者、人类基因组计划中的关键人物约翰·苏尔斯顿（John Sulston）提醒大家注意把像基因组编辑技术这样基本技术作为专利的危险性。“这不只是一个哲学观点，”他说，“实际情况是，这样的垄断对科研、对消费者、对企业都不利，因为它消灭了竞争的元素。”

事实上，对于试图垄断这项技术的尝试而言，CRISPR/CAS9基因组编辑技术进化的速度本身可能就是一个破坏因素。一篇最近的报道总结说：“由于基因编辑创新的节奏，今天的法律争端可能最终并不能满足这些人的初衷。已经有一些CRISPR/CAS9的改进版本被发明出来了，产生全新的技术也是有可能的。”的确，最近对自然界中，CRISPR系统的研究正揭示出一个巨大的“CRISPR博物馆”。对于这种多样性的发掘可能会引领我们找到更有效的基因组编辑技术，或者开启一条没人想过的应用道路。“可以想象很多实验室，包括我们自己，正忙于检查其他变体，研究它们是如何工作的，”杜德娜说，“敬请期待吧。”

越界了吗？

谁应该收获CRISPR/CAS9的商业利益，这只是众多饱受争议的话题之一。对大众而言，一个具有更强影响力的话题是科学家用CRISPR/CAS9首次修改人类胚胎基因组的新闻。这条新闻首先是以传言的形式出现的。2015年3月12日，《自然》杂志上出现了一篇爱德华·兰菲尔（Edward Lanphier）的评论文章，他是桑加莫生物科学公司的总裁和美国再生医学

联盟的主席。文章还有4个共同作者，都是基因组编辑技术的专家。这篇文章呼吁科学家不要用CRISPR/CAS9修改人类胚胎，即便是出于研究目的。[注]这种呼吁表明，兰菲尔和共同作者们已经听说某些科学家用这个方法产生了转基因人类胚胎，正在试图发表这一结果。一般情况下，一篇论文投稿到学术期刊，会被送给一些同领域的专家，他们会发回评论并对这项研究是否能够发表提出建议。[注]在这个“同行评审”过程中，审稿人对于投稿人是匿名的，他们自己也不可以告诉同事或朋友他们在评审哪项研究。但在这个情况下，审稿人显然感到应该为了公众的利益发出警示。

这种呼吁“自愿暂停”用基因组编辑技术修改人类胚胎的做法，与1975年阿西洛马会议前的情形如出一辙。那时，我们在第二章讲到，人们因为担忧新的重组DNA技术的安全性，便停止所有对此项技术的进一步开发，直到大家充分讨论了其潜在的风险，并一致同意采取安全措施为止。不过，虽然一些科学家同意兰菲尔对暂停研究的呼吁，另一些科学家却没有被说服。兰菲尔说：“我们是人，不是转基因老鼠。我认为这种跨越技术的边界，修改人类生殖细胞的做法有根本的伦理问题。”[注]然而，乔治·丘奇对于这项新进展的看法则没有那么绝对，他认为应该先暂停对胚胎的编辑，但只是“直到安全问题被解决，人们达成可以这样做的共识为止”。[注]

2015年4月22日，这项传言中的研究被《自然》和《科学》杂志的审稿人因为“伦理问题”多次拒稿之后，发表在了一家不太知名的《蛋白质与细胞》（*Protein & Cell*）[注]的期刊上，我们终于可以看到他们究竟做了什么。[注]这项研究由中国中山大学的黄军就领导，论文显示，黄军就的团队用CRISPR/CAS9修正了导致β–地中海贫血症的基因缺陷。β–地中海贫血症是一种致命性的血液病，[注]相关的基因缺陷存在于β–珠蛋白基因中，它编码的蛋白是血液中携氧的血红蛋白的组分之一。

为了试图回避潜在的伦理学异议，黄军就团队使用了由两个精子和一个卵子意外结合所产生的胚胎，是从当地一家做试管婴儿的医院中获得的，这种胚胎一般会被医院废弃。[注]这样的胚胎可以进行一些早期的发育过程，但永远无法发育成活的婴儿。这项研究表明，CRISPR/CAS9可以改正胚胎的基因缺陷，但效率和准确性都比较低——只有部分处理过的胚胎被成功修改了基因，还有很多误改了基因组中其他基因的“脱靶效应”。“如果想在正常胚胎中做这件事，所要求的成功率要达到100%，”黄军就说，“所以我们停手了。我们觉得它还是太不成熟了。”[注]然而，乔治·丘奇并不完全相信这一点，他指出，这些研究者没有使用最新的CRISPR/CAS9方法，否则很多效率和准确性上出现的问题都有可能避免。[注]

在这篇论文发表之后，对于把基因组编辑技术用于人类胚胎的追求是否合理的问题，科学家之间仍然存在重大分歧。爱德华·兰菲尔认为，这种结果“再次强调了我们之前所说的，需要暂停此类研究，以保证它未来的走向得到广泛的讨论”。[注]然而，哈佛大学的干细胞生物学家乔治·戴利（George Daley）却支持以研究为目的的人类胚胎编辑。他认为，用基因组编辑技术修改体外培养的人类胚胎的基因组，可以用来研究一些基因在早期发育中的作用。戴利说：“一些关于早期人体发育的问题只能通过研究人类胚胎回答。”[注]

伦理学家在这个问题上同样莫衷一是。曼彻斯特大学的生物伦理学家约翰·哈里斯（John Harris）说，虽然这项技术在黄军就的研究中表现不佳，“对于所有认为这项技术已经可以用于测试，甚至对于根除疾病基因的人而言，都应该是一次严肃的警告”。但他认为，黄军就使用无法存活的胚胎的做法，“并不比试管婴儿操作中每天发生的事情坏到哪里去”。[注]然而，日本的北海道大学生物伦理学教授石井哲也（Tetsuya Ishii）则担心，如果允许对人类胚胎的基因组进行编辑，将其作为预防医学的一种形式，可能是“在监管不力的国家，慢慢滑向‘定制婴儿’的结局”的一个开始。[注]

事实上，基因组编辑技术饱受争议的问题绝不仅限于这些方面。比如，它是否可以被安全有效地用于基因疗法，治疗成年人的疾病，可能会在将来引起辩论。还有，基因组编辑技术可能会对农业产生重大影响，因为它不仅可以用来创造新的转基因农作物，还可以产生转基因动物。最后，是那个终极问题——未来，基因组编辑技术是否可以成为“增强”人类的一种合法方式。约翰·哈里斯认为，“如果我们可以使自己对疾病的抵抗力变得更强，受伤后恢复得更快，或者能够增强我们的认知能力、提高寿命，我想不通我们为什么不会那样做”。[注]

这些问题显然需要被详细讨论，这也正是接下来的几章里我要做的事情。然而，虽然医学的终极目标是治病救人，但只有在正确理解人体的基础上，我们才有望发展更多的治疗手段。我们既要理解人体的正常功能，也要理解生病状态下的人体。而在努力理解它们的过程中，有一些物种能够作为研究人类健康和疾病的模式生物，它们对于生物医学研究是不可或缺的。所以，作为讨论基因组编辑技术应用的第一步，我们应该看看它正如何以各种方式给或大或小的模式生物的研究带来变革。

---

1. 迈达斯（Midas），希腊神话中的战神，有点石成金的本领。——译者

注

2. 《蛋白质与细胞》，是中国高等教育出版社主办的一本英文学术期刊，创刊于2010年，由饶子和院士主编。——译者注

3. Glauser, W. and taylor, M., Hype in science: it’s not just the media’s fault, Healthy Debate, ＜http://healthydebate.ca/2015/03/topic/hype-in-science＞ (2015).

4. Mello, C., Phone interview by Parrington, J., 23 March (2015).

5. Mundasad, s., Row over human embryo gene editing, BBC News, ＜http://www.bbc.co.uk/news/health-32446954＞ (2015).

6. Dolgin, E., stem cell rat race, The Scientist, ＜http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/27244/title/stem-cell-rat-race/＞ (2009).

7. Telugu, B. P., Ezashi, t. and Roberts, R. M., the promise of stem cell research in pigs and other ungulate species. Stem Cell Reviews 6: 31–41 (2010).

8. Blair, K., Wray, J. and smith, A., the liberation of embryonic stem cells. PLo SGenetics 7: e1002019 (2011).

9. Riordan, s. M., Heruth, d. P., Zhang, L. Q. and Ye, s. Q., Application of CRIs PR/Cas9 for biomedical discoveries. Cell and Bioscience 5: 33 (2015).

10. Aida, t., Imahashi, R. and tanaka, K., translating human genetics into mouse: the impact of ultra-rapid in vivo genome editing. Development Growth and Differentiatio 56: 34–45 (2014).

11. Maxmen, A., Easy dnA editing will remake the world. Buckle up, Wired, ＜http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/＞ (2015).

12. Weeks, d. P., spalding, M. H. and Yang, B., Use of designer nucleases for targeted gene and genome editing in plants. Plant Biotechnology Journal 14: 483–95 (2015).

13. Regalado, A., duPont predicts CRIsPR plants on dinner plates in five years,MITTechnology Review, ＜http://www.technologyreview.com/

news/542311/dupont-predictscrispr-plants-on-dinner-plates-in-five-years/ > (2015)

14. George Church: the future without limit, National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/innovators/2014/06/140602-george-church-innovation-biology-science-genetics-de-extinction/> (2014).

15. Prakash, R., Zhang, Y., Feng, W. and Jasin, M., Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 7: a016600 (2015).

16. Marx, V., Genome-editing tools storm ahead. Nature Methods 9: 1055–9 (2012).

17. Marx, V., Genome-editing tools storm ahead. Nature Methods 9: 1055–9 (2012).

18. Klug, A., the discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. Annual Reviews in Biochemistry 79: 213–31 (2010).

19. Porteus, M. H. and Carroll, d., Gene targeting using zinc finger nucleases.Nature Biotechnology 23: 967–73 (2005).

20. Shekhar, C., Finger pointing: engineered zinc-finger proteins allow precise modfication and regulation of genes.Chemistry and Biology 15: 1241–2 (2008).

21. Leong, I. U., Lai, d., Lan, C. C., Johnson, R., Love, d. R., Johnson, R. and Love, d. R.,targeted mutagenesis of zebrafish: use of zinc finge r nucleases Birth Defects Research C Embryo Today 93: 249–55 (2011).

22. Jagadeeswaran, P., Zinc fingers poke zebrafish, cause thrombosis Blood 124: 9–10(2014).

23. Joung, J. K. and sander, J. d., tALEns: a widely applicable technology for targeted genome editing. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 14: 49–55 (2013).

24. Joung, J. K. and sander, J. d., tALEns: a widely applicable technology for targeted genome editing. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 14:

49–55 (2013).

25. Ishino, Y., shinagawa, H., Makino, K., Amemura, M. and nakata, A., nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia coli, and identification of the gene product.Journal of Bacteriology 169: 5429–33 (1987).

26. Jansen, R., Embden, J. d., Gaastra, W. and schouls, L. M., Identification of genes that are associated with dnA repeats in prokaryotes. Molecular Microbiology 43:1565–75 (2002).

27. Jansen, R., Embden, J. d., Gaastra, W. and schouls, L. M., Identification of genes that are associated with dnA repeats in prokaryotes. Molecular Microbiology 43:1565–75 (2002).

28. Zimmer, C., Breakthrough dnA editor borne of bacteria, Quanta Magazine, <https://www.quantamagazine.org/20150206-crispr-dna-editor-bacteria/> (2015).

29. Zimmer, C., Breakthrough dnA editor borne of bacteria, Quanta Magazine, <https://www.quantamagazine.org/20150206-crispr-dna-editor-bacteria/> (2015).

30. Zimmer, C., Breakthrough dnA editor borne of bacteria, Quanta Magazine, <https://www.quantamagazine.org/20150206-crispr-dna-editor-bacteria/> (2015).

31. Zimmer, C., Breakthrough dnA editor borne of bacteria, Quanta Magazine, <https://www.quantamagazine.org/20150206-crispr-dna-editor-bacteria/> (2015).

32. Pollack, A., Jennifer doudna, a pioneer who helped simplify genome editing, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/05/12/science/jennifer-doudna-crisprcas9-genetic-engineering.html?_r=0> (2015).

33. Pollack, A., Jennifer doudna, a pioneer who helped simplify genome editing, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/05/12/science/jennifer-doudna-crisprcas9-genetic-engineering.html?_r=0> (2015).

34. Pollack, A., Jennifer doudna, a pioneer who helped simplify genome

editing, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/05/12/science/jennifer-doudna-crisprcas9-genetic-engineering.html?_r=0> (2015).

35. 2015 Genetics Prize: Jennifer doudna, Gruber Foundation, <http://gruber.yale.edu/genetics/jennifer-doudna> (2015).

36. Stöppler, M. C., What is a ‘flesh-eating’ bacterial infection?Medicine Net, <http://www.medicinenet.com/flesh_eating_bacterial_infection/views.htm> (2015)

37. Connor, s., ‘the more we looked into the mystery of CRIs PR, the more interesting it seemed’, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/the-morewe-looked-into-the-mystery-of-crispr-the-more-interesting-it-seemed-8925328.html> (2013).

38. Loria, K., the researchers behind ‘the biggest biotech discovery of the century’found it by accident, Tech Insider, <http://www.techinsider.io/the-people-whodiscovered-the-most-powerful-genetic-engineering-tool-we-know-found-it-byaccident-2015-6> (2015).

39. Connor, s., ‘the more we looked into the mystery of CRIs PR, the more interesting it seemed’, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/the-morewe-looked-into-the-mystery-of-crispr-the-more-interesting-it-seemed-8925328.html> (2013).

40. Rogers, A., A CRIs PR cut, Pomona College Magazine, <http://magazine.pomona.edu/2015/spring/a-crispr-cut/> (2015).

41. Ledford, H., CRIs PR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

42. Shay, J. W. and Wright., W. E., Hayflick, his limit, and cellular ageing.Nature Reviews. Molecular Cell Biology 1: 72–6 (2000).

43. Zielinski, s., Henrietta Lacks’ ‘immortal’ cells, Smithsonian Magazine, <http://www.smithsonianmag.com/science-nature/henrietta-lacks-immortal-cells6421299/?no-ist> (2010).

44. Zielinski, s., Henrietta Lacks’ ‘immortal’ cells, Smithsonian Magazine, <http://www.smithsonianmag.com/science-nature/henrietta-lacks-immortal-cells6421299/?no-ist> (2010).

45. Masters, J. R., Human cancer cell lines: fact and fantasy. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 1: 233–6 (2000).

46. Skelin, M., Rupnik, M. and Cencic, A., Pancreatic beta cell lines and their applications in diabetes mellitus research. ALTEX 27: 105–13 (2010).

47. Trounson, A., A rapidly evolving revolution in stem cell biology and medicine.Reproductive Biomedicine Online 27: 756–64 (2013).

48. Agrawal, n., dasaradhi, P. V., Mohmmed, A., Malhotra, P., Bhatnagar, R. K. and Mukherjee, s. K., RnA interference: biology, mechanism, and applications.Microbiology and Molecular Biology Reviews 67: 657–85 (2003).

49. Calcraft, P. J., Ruas, M., Pan, Z., Cheng, X., Arredouani, A., Hao, X., tang, J.,Rietdorf, K., teboul, L., Chuang, K. t., Lin, P., Xiao, R., Wang, C., Zhu, Y., Lin, Y.,Wyatt, C. n., Parrington, J., Ma, J., Evans, A. M., Galione, A. and Zhu, M. X.,nAAdP mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels.Nature 459: 596–600 (2009).

50. Galione, A., Evans, A. M., Ma, J., Parrington, J., Arredouani, A., Cheng, X. and Zhu,M. X., the acid test: the discovery of two-pore channels (tPCs) as nAAdP-gated endolysosomal Ca(2+) release channels. Pflugers Archi 458: 869–76 (2009).

51. Grens, K., Feng Zhang: the Midas of methods, The Scientist, <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleno/40582/title/Feng-Zhang--the-Midas-of Methods/> (2014).

52. Grens, K., Feng Zhang: the Midas of methods, The Scientist, <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleno/40582/title/Feng-Zhang--the-Midas-of Methods/> (2014).

53. Grens, K., Feng Zhang: the Midas of methods, The Scientist, <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleno/40582/title/Feng-Zhang--the-Midas-of Methods/> (2014).

54. Maxmen, A., Easy dnA editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

55. Maxmen, A., Easy dnA editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

56. Maxmen, A., Easy dnA editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

57. Moore, J. d., the impact of CRIsPR-Cas9 on target identification and validation.Drug Discovery Today 20: 450–7 (2015).

58. Shalem, o., sanjana, n. E., Hartenian, E., shi, X., scott, d. A., Mikkelsen, t. s.,Heckl, d., Ebert, B. L., Root, d. E., doench, J. G. and Zhang F., Genome-scale CRIsPR-Cas9 knockout screening in human cells. Science 343: 84–7 (2014).

59. Goldsmith, P., In vivo CRIsPR-Cas9 screen sheds light on cancer metastasis and tumor evolution, Broad Institute, <https://www.broadinstitute.org/news/6607> (2015).

60. Goldsmith, P., In vivo CRIsPR-Cas9 screen sheds light on cancer metastasis and tumor evolution, Broad Institute, <https://www.broadinstitute.org/news/6607> (2015).

61. Platt, R. J., Chen, s., Zhou, Y., Yim, M. J., swiech, L., Kempton, H. R., dahlman, J.E., Parnas, o., Eisenhaure, t. M., Jovanovic, M., Graham, d. B., Jhunjhunwala, s.,Heidenreich, M., Xavier, R. J., Langer, R., Anderson, d. G., Hacohen, n., Regev, A.,Feng, G., sharp, P. A. and Zhang F., CRIsPR-Cas9 knockin mice for genome editing and cancer modeling. Cell 159: 440–55 (2014).

62. Snyder, B., new technique accelerates genome editing process, Vanderbilt University,<http://news.vanderbilt.edu/2014/08/new-technique-accelerates-genome-editingprocess/> (2014).

63. Phillips, t. and Hoopes, L., transcription factors and transcriptional control in eukaryotic cells. Nature Education 1: 119 (2008).

64. Saunders, t. L., Inducible transgenic mouse models. Methods Molecular Biology 693:103–15 (2011).

65. Akst, J., optogenetics meets CRIsPR, The Scientist, <http://

www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/43255/title/optogenetics-Meets-CRIsPR/> (2015).

66. Akst, J., optogenetics meets CRIsPR, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/43255/title/optogenetics-Meets-CRIsPR/> (2015).

67. Lavars, n., scientists reduce blood sugar levels in mice by remote control, Gizmag, <http://www.gizmag.com/scientists-blood-sugar-level-mice-remote-control/35248/> (2014).

68. Lavars, n., scientists reduce blood sugar levels in mice by remote control, Gizmag, <http://www.gizmag.com/scientists-blood-sugar-level-mice-remote-control/35248/> (2014).

69. Fleischman, J., How Jennifer doudna turned over the proverbial rock and found CRIsPR, American Society for Cell Biology, <http://www.ascb.org/how-jennifer-doudnaturned-over-the-proverbial-rock-and-found-crispr/> (2015).

70. Burke, K. L., Interview with a gene editor, American Scientist, <http://www.americanscientist.org/issues/pub/interview-with-a-gene-editor> (2015).

71. Connor, s., scientific split: the human genome breakthrough dividing former coleagues, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/scientific split-the-human-genome-breakthrough-dividing-former-colleagues-9300456.html> (2014).

72. Regalado, A., Who owns the biggest biotech discovery of the century? MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/532796/whoowns-the-biggest-biotech-discovery-of-the-century/> (2014).

73. Maxmen, A. M., Easy dnA editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

74. Sample, I., Pioneering scientists share £23m Breakthrough Prize pot at Us awards,The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/nov/10/breakthroughprize-scientists-23m-science-

awards-2015> (2014).

75. Regalado, A., new CRIsPR protein slices through genomes, patent problems, MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/news/541681/new-crisprprotein-slices-through-genomes-patent-problems/> (2015).

76. Connor, s., Crispr: scientists' hopes to win nobel Prize for gene-editing technique at risk over patent dispute, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/crispr-scientists-hopes-to-win-nobel-prize-for-gene-editing-techniqueat-risk-over-patent-dispute-a6677436.html> (2015).

77. Lin, L., Eric Lander criticized for CRIsPR article, The Tech, <http://tech.mit.edu/V135/n37/crispr.html> (2016).

78. Knapton, s., dnA detectives win nobel Prize for cancer cure breakthrough, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/11916833/dnAdetectives-win-nobel-Prize-for-cancer-cure-breakthrough.html> (2015).

79. Connor, s., Crispr: scientists' hopes to win nobel Prize for gene-editing technique at risk over patent dispute, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/crispr-scientists-hopes-to-win-nobel-prize-for-gene-editing-techniqueat-risk-over-patent-dispute-a6677436.html> (2015).

80. Katz, Y., Who owns molecular biology? Boston Review,<http://bostonreview.net/books-ideas/yarden-katz-who-owns-molecular-biology> (2015).

81. Regalado, A., CRIsPR patent fight now a winner-take-all match,MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/536736/crispr-patent-fight-now a-winner-take-all-match/> (2015).

82. Zimmer, C., Breakthrough dnA editor borne of bacteria, Quanta Magazine, <https://www.quantamagazine.org/20150206-crispr-dna-editor-bacteria/> (2015).

83. Lanphier, E., Urnov, F., Haecker, s. E., Werner, M. A. and smolenski, J. don't edit the human germ line. Nature 519: 410–1 (2015).

84. Scrutinizing science: peer review, Understanding Science: How Science Really Works, <http://undsci.berkeley.edu/article/howscienceworks_16> (2015).

85. Cyranoski, d., Ethics of embryo editing divides scientists, Nature News, <http://www.nature.com/news/ethics-of-embryo-editing-divides-scientists-1.17131>(2015).

86. Cyranoski, d., Ethics of embryo editing divides scientists, Nature News, <http://www.nature.com/news/ethics-of-embryo-editing-divides-scientists-1.17131>(2015).

87. Cyranoski, d. and Reardon, s., Chinese scientists genetically modify human embryos, Nature News, <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-geneticallymodify-human-embryos-1.17378> (2015).

88. Cyranoski, d. and Reardon, s., Chinese scientists genetically modify human embryos, Nature News, <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-geneticallymodify-human-embryos-1.17378> (2015).

89. Sample, I., scientists genetically modify human embryos in controversial world first,The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/apr/23/scientistsgenetically-modify-human-embryos-in-controversial-world-first> (2015)

90. Sample, I., scientists genetically modify human embryos in controversial world first,The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/apr/23/scientistsgenetically-modify-human-embryos-in-controversial-world-first> (2015)

91. Cyranoski, d., Ethics of embryo editing divides scientists, Nature News, <http://www.nature.com/news/ethics-of-embryo-editing-divides-scientists-1.17131>(2015).

92. Cyranoski, d. and Reardon, s., Chinese scientists genetically modify human embryos, Nature News, <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-geneticallymodify-human-embryos-1.17378> (2015).

93. Cyranoski, d., Ethics of embryo editing divides scientists, Nature News, <http://www.nature.com/news/ethics-of-embryo-editing-divides-scientists-1.17131>(2015).

94. Cyranoski, d., Ethics of embryo editing divides scientists, Nature News, <http://www.nature.com/news/ethics-of-embryo-editing-divides-scientists-1.17131>(2015).

95. Ishii, t., E-mail interview by Parrington, J., 24 March (2015).

96. Harris, J., Phone interview by Parrington, J., 28 March (2015).



第五章 明日模型

用其他物种作为研究人类健康和疾病的模型，这种做法自其发端以来就在生物医学研究中占据核心位置。早在17世纪，威廉·哈维（William Harvey）就曾用狗来演示血液循环。现在看来，这种活体解剖似乎太过粗暴野蛮，因为被切开的动物在手术台上痛苦地扭动，没有任何麻醉剂或止痛药来缓解它们的痛苦。[注]在当今的英国，所有对活体动物的实验，无论是对动物进行手术，还是使用在笼中度过终生、只用于观察而没有侵入性实验的转基因小鼠，都必须得到英国内政部的许可，在严格监管下进行实验。[注]只要可能，必须使用麻醉剂或止痛药来缓解动物的痛苦，但不排除有一些实验就是以研究疼痛反应为目的的。类似的监管体系在美国、日本、澳大利亚、中国等国家都已经建立起来了。[注]虽然有这些需要遵守的实验准则，但大多数人还是不忍心看到其他生物遭受痛苦，因此活体动物实验仍然是一件有争议的事情，这一点并不令人吃惊。

但如果我们真的想要理解人体是如何工作的，以及到底是人体内的什么错误导致了疾病，活体动物实验就将一直在生物医学研究中保有核心地位。[注]活体动物实验的反对者经常提到一些替代方法，比如在试管中进行生化分析，研究体外培养的细胞，或者用电脑模拟体内生理活动等，但其实这些方法一直是生物医学研究的正常组成部分。比如，我和同事最近在研究钙信号的分子基础，我们一大半的实验都是在体外培养的细胞中完成。[注]但当研究心脏、肝脏或大脑这些复杂的器官时，用体外培养的细胞便不可能对这些器官的真实状态得到一个整体的把握，因为器官都有一定的结构。目前已经证明，不同类型的细胞在这些结构中相互作用的方式，不可能用培养的细胞准确地模拟出来。[注]这种情况对于大脑研究尤甚，因为脑中有数十亿的细胞，包含几百种细胞类型，细胞之间有几万亿次神经连接。不过，我们在第八章就要讲到，由于人类干细胞研究的新进展，研

究人脑的方式可能就要改变了。此外，动物体内的一个器官会与其他器官以及身体其他部位通过激素、生长因子等化学物质相互交流，所以活体动物中很多过程的复杂性无法在体外培养的细胞中体现出来。

当然，活体动物实验不一定要使用哺乳动物。我们对于基因启动或关闭的机制的很多知识源于对细菌的研究，[注]而调控细胞周期（即细胞增殖和分裂的过程）的基因最初是在酵母中发现的。[注]我们在第一章中已经看到果蝇研究如何为现代遗传学奠定了基础，果蝇如何推进了我们对胚胎发育的理解，甚至对神经系统和大脑的理解。在这个意义上，低等的线虫也非常重要。对线虫的研究使人们发现了细胞程序性死亡的现象，那是一种细胞自杀的过程，对生物发育过程中精确塑造胚胎形态以及成年后防止癌症很重要。[注]还有，我们在第三章中已经看到，斑马鱼也是研究胚胎发育的重要物种。[注]

我们之所以能从这些不同的生物中得到宝贵的启示，是因为所有生命都起源于同样的遗传学储备，而且物种演化有一种内在的保守性，它倾向于改造已有的东西，而不是从头制造新的东西，结果就是这些生物和人体中的很多过程都有明显的相似性。[注]

研究这些非哺乳动物的生命体，既有伦理原因，也有科学原因。在伦理上，人们更能接受在“低等”生物上进行实验，因为它们的神经系统不太发达，人们认为它们不太可能感到疼痛或不适。某种程度上，这也只是一个主观判断。在英国，研究斑马鱼和青蛙直到20世纪80年代中期才需要许可证，也许是因为相比滑溜溜的冷血动物，研究小鼠这样温血的、毛茸茸的动物更容易唤起人的同情。不过，青蛙和鱼也是复杂的生物，现在人们对于它们的权利也有了更强的意识，认为它们也需要以尽量最小化痛苦或不适的方式来对待。至于无脊椎动物，除了章鱼以外，研究它们则仍不需要许可证。[注]

无脊椎动物的一些特点也使它们很有研究价值。[注]果蝇和线虫的寿命较短、后代数量大，对于遗传学研究而言是非常合适的模型，因为可以用辐射或化学诱变剂处理它们，然后从后代中筛选突变个体。[注]在研究胚胎发育方面，因为果蝇和线虫的胚胎在母体外发育，比起在母体子宫中发育的哺乳动物，它们的胚胎更易于研究。斑马鱼的胚胎也是在母体外发育，而且它属于脊椎动物，发育过程与哺乳动物有很多相同的特征。还有很重要的一点是，斑马鱼的胚胎是透明的，这样就可以用复杂的成像技术来研究活胚胎发育过程中分子水平上的变化。[注]

基因组编辑技术必定对非哺乳动物的生物研究有重大影响，因为它可以用来进行全速的基因打靶。2015年6月，美国国立卫生院的肖恩·伯吉斯（Shawn Burgess）证明，CRISPR/CAS9基因组编辑技术可以被用来大规模敲除斑马鱼的基因。他说：“我们所做的是建立一个敲除多个基因的完整流程，用于在脊椎动物模型中快速检测基因的功能。”[注]伯吉斯的团队成功突变了82个基因，其中约50个与人类中的耳聋基因有相似性。通过筛查这些突变体，研究者可以评估这些基因究竟如何在听觉中起作用。但是，伯吉斯还有更大的野心。“我们已经展示出，用中等程度的资源就可以分析上百个基因，”他说，“那么，在大科学的尺度上，也许用相对低的科研投入就可以敲除基因组中每个基因。”[注]

小鼠模型

不过，基因组编辑技术主要是通过它精确修改各种哺乳动物的基因组的能力，来对生物医学研究产生重要影响。尽管线虫、果蝇和鱼的研究很重要，哺乳动物和其他多细胞生物仍存在着重要的区别。它们区别不仅是哺乳动物的胚胎在子宫内发育，还有保持体温所带来的挑战。另外，在一些物种中，哺乳动物的大脑有向较大体积发展的趋势，与本能相比，学习也倾向于占据更重要的地位。这个特点在灵长类中最为突出，而我们人类就是其中一员。[注]

用胚胎干细胞可以创造敲除和敲入小鼠，我们在第二章曾看到这一发现对生物医学的进步起到了何等关键的作用。然而，对于人类健康和疾病的很多方面，小鼠都远不是最好的哺乳动物模型。[注]小鼠比人的体积小得多，寿命也较短，而且小鼠与人的一些细胞类型和组织在生物学上的不同，限制了它作为模式生物的作用。就拿心脏来说，理解心脏功能的分子和细胞基础以及心脏衰竭的原因是一个迫在眉睫的问题：因心血管疾病而丧命的人数正在上升。

2015年7月，剑桥大学的埃马努埃莱·迪安吉兰托尼奥（Emanuele Di Angelantonio）及其同事发表的一项研究发现，同时患有心脏病和糖尿病会大大缩短一个人的寿命。他说：“如果一个60多岁的人患有这两种疾病，他/她的预期寿命会平均减少约15年。”[注]近年来，患糖尿病的人数正因肥胖症患者人数的增加而发生全球性大幅增长，这个问题尤其严重。显然，阻止心血管疾病人数上升的重要途径之一是预防。杰里米·皮尔逊（Jeremy Pearson）是承担此项研究部分经费的英国心脏基金会的医学主任，他说：“这项大型研究的结果表明，我们应该鼓励患者采用更健康的

生活方式，对糖尿病、心脏病和中风防患于未然，这一点非常重要。”[注]

不幸的是，这个意见并没有被大众接受，相反，肥胖这种“流行病”在发达国家和越来越多的发展中国家中越发严重，没有丝毫改善。近期的一些报告也强调了这个问题存在的广泛性。英国国家肥胖论坛发现，之前的“截至2050年英国将有50%的人口处于肥胖状态”的估计，其实低估了肥胖危机的规模；[注]另一项英国癌症研究中心资助的研究则揭示出，超过1/3的肥胖或超重的青少年认为他们的体型完全正常。[注]伦敦大学国王学院的研究者筛查了英国27.9万人的电子健康档案，得出的结论是，现有的减重计划“对绝大多数肥胖症患者都没有用”。[注]类似的问题也存在于很多其他发达国家，比如美国现在有超过2/3的成年人被归为超重或者肥胖，而20世纪70年代时这样的人还不到一半。[注]

尽管心脏病与垃圾食品、缺乏锻炼和日益增加的社会压力等环境因素有着紧密联系，我们还是可以从动物模型中学到很多与此疾病相关的知识。敲除和敲入小鼠的基因，为理解心脏的生物学带来了宝贵的启示。通过干扰特定基因的表达并且评估它的影响，科学家得以建立对心脏功能分子机制的认识。这种认识之所以重要，是因为遗传因素显然与环境因素一样，对于一个人是否易患心血管疾病有重要影响。[注]转基因小鼠让我们能够在基础的生物学层面探索人群中的遗传差异是如何影响心脏功能的。[注]此外，我们还可以给小鼠喂不同的食物，或者给它们设计不同的锻炼方案，以此研究各种遗传因素和环境因素的组合会如何影响心脏或循环系统的某个特定的问题。

转基因小鼠的另一个重要用途是开发和测试新的疗法。虽然基础科学研究致力于发现分子、细胞、组织和器官如何组合成一个有生命的、功能正常的人类，但生物医学研究的终极目的是设计治疗疾病的新方法。现代医学的核心是一个药物的军火库——药物一般是可以通过口服或注射、对身体能产生有益效果的小分子量的化学物质。而因为药物可能会无效，或者有糟糕的甚至致命的副作用，在人类临床试验之前，用动物测试新药是药物开发的必需环节。[注]动物试验可以帮助我们评估一种新药在临床上是否有效，也可以评估它是否有可能产生有害的副作用。如果只是想单纯评估一种药物的毒性，可以使用未经遗传修饰的动物进行试验。不过，既然用药是为了治病，在动物中的药物试验也应该测试一种药缓解症状甚至去除病因的能力。在这个意义上，作为疾病模型的基因敲除和敲入小鼠也很重要。[注]

但是，用小鼠作为理解人类心脏功能和疾病的模型也有一定的局限性。注 小鼠和人类心脏的主要区别是心率不同，小鼠的心率一般是每分钟600次，而我们人类的心率大约只有它的1/10。这意味着人和小鼠的心脏中也有显著的分子差异，负责心脏收缩力的蛋白质有差异，产生调控心脏收缩的化学信号的细胞泵和通道也有差异。注 基于这些差异，试图在小鼠中通过敲除或改变特定的基因来研究人类疾病，从而了解这些基因对于人类的重要性，可能会产生一些误导信息。

心脏问题

出于上述考虑，科学家也在探索更多的可能性，尝试用与我们更相似的哺乳动物物种作为研究心脏功能和疾病的模型。在这方面，猪尤其能派上大用场。我们在第一章看到，由于我们养猪是用于食用，猪与我们人类有着悠久的、亲密的关系。人和猪有很多共同之处，比如体型相当，还有对美食的热爱，这些相似处多年以来也吸引了作家和剧作家的关注。最有名的是乔治·奥威尔的政治讽喻寓言《动物农场》（*Animal Farm*），在这个故事中，猪起初是革命者，后来却变得与它们的前主人——人类无比相似，“再也无法辨别哪个是猪，哪个是人了”。注

事实上，人和猪的相似性远不止表面这些，人们正越发意识到猪作为人类健康和疾病的模型的潜力。马里兰大学的巴努·泰卢古（Bhanu Telugu）认为：“从生物医学的角度看，猪真的是最重要的动物之一。”注 他指出，牛羊等其他大型动物的消化系统、食性和生理与人类不够相似，难以为人类疾病提供信息。与小鼠的心脏相比，猪的心脏在大小、结构、收缩蛋白和调控心脏的电信号和化学信号等方面与人的心脏更为相似。注

猪对于人类心脏功能的研究很重要，不只是因为人与猪在这个器官上的相似性，在心脏病的药物试验方面，猪比小鼠更适合作为试验对象。注 因为在评估一种药物的作用时，重要的不仅是它在体内对目标器官的效果，还包括它进入血液，再到达目标细胞或组织的方式。在设计药物方案的时候，我们应该确保药物能成功治疗病症，并产生尽可能小的副作用，那么药物如何被肝和肾处理、排出体外，也是重要因素。在这些方面，生物体的器官大小、饮食和代谢等因素都有重要影响，也就意味着在小鼠研究中所收集到的关于药物的有效性和副作用的实验结果可能会有误导作用。

相反，因为猪和我们人类在体型大小、饮食方面比较相似，它可以成为更好的药物试验模型。注 而且，猪比小鼠寿命更长，这一点则对研究心脏

疾病很重要，因为患心脏病的一般是年龄较大的人。体型大小的相似性意味着猪是重要的手术模型，因为可以进行与人体手术类似的操作，这也意味着为人体设计的各种复杂的成像设备可以直接应用于猪，以此比较这两个物种的病理。

猪也可以是心脏器官移植的重要来源。这听上去可能有些奇怪，因为这种移植的首选来源显然应该是另一个人的心脏，但这里有很多问题。首先是人的供体比较短缺，因为自愿在死后捐献器官的人较少，征求悲痛的家属的同意也有一定困难，而且大多数国家的车祸死亡率都在下降（车祸是健康器官的最可靠来源）。纽约州立大学奥斯威戈分校的移植专家戴维·邓恩（David Dunn）说："现在的情况很残忍，需要心脏移植的人要求得一线生机，归根结底是要指望另一个人的死亡。"即使能得到器官，它也很有可能被受体的免疫系统排斥。因为我们主要器官的细胞表面上，都有一类叫MHC（主要组织相容性复合体）的蛋白质，它们会告诉免疫系统这些器官是我们自身的一部分，而移植的心脏中MHC的细微差别就会使免疫系统把它视作异物，发起攻击。这种排斥反应可能会引起严重血栓和新器官的衰竭。

MHC有几千种变体，为需要移植心脏的人找到一个有相同MHC组成的人的概率着实渺茫。因为这个原因，再加上供体的稀缺，研究者对能否给心脏衰竭的人移植猪的心脏很感兴趣，也就是所谓的"异种移植"。普通的猪心脏移植入人体内也会因MHC不匹配而引起排斥反应，但与人供体的心脏不同，它有一个潜在的解决方案：对猪进行遗传修饰，使它们心脏上的MHC不会被人类免疫系统识别为外来者。这种方法对其他器官移植也适用，所以猪有可能成为新的肝、肾、胰或肺的来源。

尽管猪在生物医学中有以上潜在的用途，但无论是作为人类健康或疾病的模型，还是作为器官来源，一直以来，研究者的主要障碍是缺乏一种有效产生基因敲除和敲入猪的技术。如今，基因组编辑就是这样的一种技术。2013年，在爱丁堡附近的罗斯林研究所，即克隆羊多莉的诞生地，布鲁斯·怀特洛（Bruce Whitelaw）和同事成功地使用ZFN和TALEN技术做出了转基因猪。2015年2月，中国人民解放军第三军医大学的魏宏团队用CRISPR/CAS9在猪中敲除了一个叫"尼曼匹克C1样"的基因，之前的研究表明，这个基因对于调节肠道和肝对胆固醇的吸收起到关键作用。降低人体血液中的胆固醇的药物依折麦布，也叫益适纯®，就作用于这个蛋白质。在猪中阻断这个基因的表达，对于研究低胆固醇对心脏和循环系统的益处非常重要。

至于以器官移植为目的的转基因猪，曾带领团队参与首次测序人类基因组的克雷格·文特尔（Craig Venter）已经公布，他的合成基因组学公司正在努力研发。注他们在与联合治疗公司合作，计划用基因组编辑技术创造带有“人源化”肺的猪。如果成功的话，这项计划仅在美国每年就可以帮助40万因各种肺部疾病死亡的人。“我们要从生成全新的、超精准的猪基因组序列开始，然后详细检查这一基因组，并与人类基因组比对。”文特尔说，“我们的目标是编辑……可能与免疫反应有关的猪基因。最终想要达到的效果是，不引发任何急性或慢性的排斥反应。”注事实上，文特尔不是唯一一个追求这个目标的人，2015年10月，乔治·丘奇报告，他的团队已经在猪胚胎中修改了20多个基因，包括一些编码MHC的基因。“这是我近10年来一直想做的事情。”他说。注他参与创立的一家叫eGenesis注的生物科技公司现在正尝试把可以用于器官移植的猪设计得尽可能便宜。

虽然文特尔和丘奇都相信，他们很快就能做出器官不会被人类受体排斥的转基因猪，但还有一个重大的挑战，就是确认这些器官可以被安全地用于移植——不仅需要证明猪器官不会被受体的身体排斥，还要证明它在更普遍的意义上与人体的其他器官相兼容。虽然猪器官在人类中可能能够作为一个独立的物体完全正常地工作，但最近有研究表明，器官之间的相互作用也对人体功能很关键。此类研究发现，心脏除了它必不可少的为身体各处泵血的功能以外，还有其他功能，比如产生给身体其他器官传递信号的激素分子。注因此，确认移植的猪心脏是否能执行这些额外的功能，是非常重要的。

另一个顾虑是，细菌和病毒等病原体可能会从供体心脏转移到接受者体内。在无菌环境下小心地繁育可以消灭供体猪体内大多数有害的微生物。然而，有一种病毒在这方面是个大麻烦——反转录病毒。我们在第二章看到，HIV是此类病毒最著名的成员，它们可以把自己的遗传物质整合到所感染的细胞的基因组中。有的HIV感染者数年都没有症状，这就是原因之一。由于历史上被此类病毒感染过的猪的基因组中也有反转录病毒的DNA，叫作PERV（猪内源性反转录病毒），而这个缩写也很“不幸”注。人们担心反转录病毒可能会在人类宿主的体内激活，导致严重的疾病。注更严重的是，它还可能会跑到其他人身上，造成传染病。人类感染的HIV似乎就源于黑猩猩，注因此对于病毒从猪到人的传播可能产生的后果，我们需要严肃对待，特别要考虑到跨物种传播的病毒在新宿主身上产生的后果可能比旧宿主严重得多——HIV的前体在黑猩猩中几乎没有什么危害。美国圣安东尼奥的西南生物医学研究所注的病毒学家乔纳森·艾伦

（Jonathan Allan）对此评论道：“非洲的灵长类都携带一些小病毒。这些病毒在一些物种中已经存在了几千年，但它们天然的宿主从未得病。”然而，病毒进入一个还没有对它产生耐性的物种之中，可能会像人类中的HIV一样产生毁灭性的后果。

此前，对于用于器官供应的猪中的PERV，人们一直束手无策。“这种病毒是猪基因组的一部分。”麻省总医院移植中心副主任杰伊·菲什曼（Jay Fishman）说。不过，支持异种器官移植的人曾提到一些研究，比如一项给狒狒移植猪心脏的研究，就没有显示出猪的PERV病毒在狒狒体内有任何激活的迹象。不过，这些病毒进入人体所带来的潜在风险一直是对异种器官移植的反对原因之一。所以，根据乔治·丘奇所说，异种器官移植研究在20世纪90年代中期到晚期曾得到数十亿美元的投资，但因为无法找到移除病毒序列的方法，资金最终被迫撤出。然而，2015年10月，丘奇团队用CRISPR/CAS9去除了体外培养的猪肾细胞基因组中所有PERV。“时间快进到15年后，我们用CRISPR技术在14天内就去除了这种病毒，所花的钱也少得多。”丘奇说。

丘奇团队首先分析了猪细胞基因组的DNA，发现有62个PERV分布在基因组各处。这些PERV的序列其实是相同的，表明它们来自同一个在几百万年前入侵猪基因组的病毒祖先。然后，研究者使用了一种不仅会切割病毒DNA，还会从基因组中移除此DNA的CRISPR/CAS9系统。对细胞进行基因组编辑。令人惊奇的是，在一些细胞中，这个方法去除了猪基因组中该病毒的全部拷贝。在培养皿中，这些编辑后的细胞把PERV传播给人类肾细胞的能力降低为原来的千分之一。而且，在美国国家科学院的一次关于基因组编辑的会议上，丘奇宣称，他和同事已经成功地做出了带有灭活的PERV序列的猪胚胎——这是培育器官中不含PERV的克隆猪的下一步。面对这些研究成果，还有改变猪的MHC的计划，戴维·邓恩评论道：“这项工作让我们离实现无限供应用于移植的、安全可靠的猪器官又近了一步。”

复杂的脑

猪作为人类健康与疾病的模型以及器官移植的来源，它潜在的使用价值来自人与猪在基础生理学上的高度相似性。但是，人类有一个器官，它的体积和复杂度在哺乳动物中极不寻常：这个器官就是脑。人类有很多独特的能力，如自我意识，用于互相交流和进行抽象思考、谈话、写作的语言能

力，还有开发和使用不断更新的工具和技术的能力。虽然嘴巴、声道和手的形状对于我们清楚说出自己的想法和使用工具显然是不可或缺的，但这些独特的能力归根结底是源于人脑的生物学特性。这就提出了如何为人脑建立模型的问题——既涉及对正常脑功能的研究，也有对帕金森症、阿兹海默症等神经退行性疾病，以及精神分裂症、抑郁症、双相情感障碍等心理疾病的研究。

这些疾病深刻地影响着我们的社会。美国国家心理疾病联盟近期的数据表明，在一年内美国大约每4人中就有一人会遭遇可确诊的心理疾病，英国心理健康基金会的数据显示，英国的情况也与之类似。当然，你可能会质疑什么样的“疾病”会影响如此多的人，也有专家对此提出批评意见，认为现在的过度医疗越发严重，有一些人的行为完全处在正常人行为范畴之内，却被当作病人诊治。利物浦大学心理学所所长彼得·金德曼（Peter Kinderman）评论道：“很多人只是害羞、性情古怪，或是处于失去至亲的悲痛之中，又或有非常规的情感生活，却突然发现自己被贴上了心理疾病的标签。这样不人道，也不科学，更无助于判断一个人需要什么样的帮助。”尤其令人担忧的是，有越来越多的孩子被诊断为“注意力缺陷多动障碍”或者“破坏性情绪失调障碍”，批评者认为，这不仅是贴了不恰当的标签（孩子们可能只是觉得无聊或者天生比较淘气而已），而且很危险，因为现在针对这些病症的药物治疗越来越多，而药物的长期效果尚属未知。

虽然存在这些隐忧，但如果我们因此低估精神分裂症、抑郁症、双相情感障碍等疾病导致的痛苦，也是错误的。在美国，每17人中就有一人患有这些疾病，患者总人数大约是1 360万。英国罹患这些病症的人也是相似的比例。关于这些疾病的毁灭性影响以及治疗的难度，罗伯特·德西蒙最近讲述了他的认识。我们在第四章看到，他是麻省理工学院下属的麦戈文脑科学研究所所长。在读研究生一年级时，德西蒙18岁，他在一家州立精神病医院度过了一个月，与精神分裂症和双相情感障碍的患者一起生活，并观察这些患者。他与一位30多岁的精神分裂症患者成为朋友。这位患者曾是一名有前途的学生，但现在陷入了一个充满幻觉的世界，现有的药物治疗都无济于事。“我看到一个非常聪明的人，可以想象她在大学里是我的同窗，但她因为一些臆想的念头被困在这个精神病院里，这一点让我非常沮丧，”德西蒙说，“这件事真正让我看到了一些严重的精神疾病有多么可怕，而试图治疗它们的医生会有多么强烈的挫败感。”

这件事发生在40多年前。可是由于缺乏有效、精准地诊断和治疗严重精神

疾病的方法，这样的挫败感直至今日仍无法改变。对此，德西蒙有着切肤之痛。2000年，他16岁的儿子被诊断患有双相情感障碍之时，他必须面对一个冰冷的现实：现有的治疗手段与他30多年前工作过的精神病院的治疗手段并无二致。德西蒙认为，背后的原因是神经生物学家仍然没有真正理解精神病人的脑中发生了什么。他说：“我觉得，我们真的需要回到实验室，钻研大脑的机制和脑遗传学这些基础知识。”追求这个目标的机会来临了，2004年，他被邀请担任麦戈文脑科学研究所所长。

在德西蒙的领导下，麦戈文脑科学研究所招募了神经生物学领域最前沿的研究者。我们在第三章和第四章中看到的张锋，光遗传学和CRISPR/CAS9基因组编辑技术的开拓者，在2011年加入麦戈文脑科学研究所。张锋对于我们现在对心理疾病的生物学原理和所用药物的理解也持批判态度，认为有失准确性。“传统上，我们考虑开发治疗脑疾病的药物时，都是基于一个化学失衡的假设，”他说，“所有的脑细胞都活在具有一定化学物质组成的微环境中，如果化学组成的平衡被打破了，大脑就会有问题。但对于理解大脑如何运转而言，这是一种非常笼统、粗略的理解方式。”张锋认为，脑科学研究的重心应该是，理解“特定神经环路中细胞之间异常信号的传递……它可能是目前已知的很多神经或精神疾病的原因”。而他和其他人的光遗传学研究结果也凸显了这一点。

光遗传学只是麦戈文脑科学研究所正在开发的技术之一，另一项技术是用基因组编辑技术来评估那些与人类心理疾病相关的基因组区域是否有重要的功能。2003年，人类基因组计划完成之时，很多有影响力的人物都曾预言人们将很快找到与这些疾病相关的基因。《科学》杂志的编辑丹尼尔·科什兰（Daniel Koshland）曾宣告，“双相情感障碍、阿兹海默症、精神分裂症和心脏病等疾病”的遗传基础都会被揭开，治疗这些病的新药也一定会随之出现。不幸的是，实际情况被证明要复杂得多。

试图发现与人类疾病有关的基因的主要策略叫作“全基因组关联分析”。这类研究一般是分析大量患者的基因组，将其与未患该病的人的基因组进行比较。通过对精神分裂患者基因组的研究，人们确实发现了与之相关的多个基因组区域。然而，研究者找到的并不是少数几个明显的关联区域，而是发现有100多个区域都与患病相关，每个区域似乎只有较小的影响。对双相情感障碍、抑郁症、自闭症等其他精神疾病的遗传学研究也同样揭示了这种复杂性。现在，人们正在争辩这些结果的含义：导致患病倾向的遗传因素，到底是多个基因组区域的改变，还是少数遗传改变有非常显著的效应，但携带这些遗传改变的人很少，无法被全基因组关联

分析捕捉到。不管是哪种情况，都留下一个问题：如何评估这些遗传差异在功能上的重要性。

此前，解决这个问题的主要办法是用胚胎干细胞方法培育与人类心理疾病有关的基因缺陷的敲除或敲入小鼠，来探索疾病背后的生物学原理，也可以测试有望用于治疗的新药。这里，基因组编辑技术可以起到至关重要的作用，因为它能大幅度降低培育这些小鼠所需的时间和金钱。麦戈文脑科学研究所的科学家冯国平正在开拓这种“高通量”方法。“我们已经有了患有强迫症和自闭症的小鼠模型，”他说，“我们想要通过对这些小鼠的研究，了解它们的大脑出了什么问题。”在一种模型中，小鼠表现出自我理毛的强迫行为，而冯国平发现，重新导入缺失的基因可以停止这种行为，即使当时小鼠已经成年。“大脑的可塑性真是神奇，”冯国平说，“我们发现，至少在小鼠中，脑损伤常常是可以修复的。”目前，他还只做出了单基因改变的小鼠，但人类心理疾病可能是由很多遗传改变共同参与导致的。在这里，CRISPR/CAS9同时编辑多个基因的能力将会非常重要。

但是，这种以小鼠为重心的研究也提出了一个问题：在理解某个基因或神经元在人类心理疾病中的作用时，我们是否能单纯从鼠类模型的研究中获得有意义的知识。很多用于治疗脑疾病的药物在小鼠试验中很成功，却在后续的人体试验中证明无效。所以，罗伯特·德西蒙曾说：“很多治疗方案在小鼠试验中看上去很有希望，然后投入临床试验，然后就没有然后了。我们经常会听到有人说，如果你是老鼠的话，现在是患阿兹海默症的最好的时代。对于自闭症或其他任何病症，这种说法也是成立的。”

修改我的猴子

由于这些局限性，越来越多的人把目光转移到转基因灵长类身上，希望以此作为对鼠类研究的补充。以人类的体型大小来看，人脑的体积格外大，并且结构复杂，但其实这种特征是灵长类动物演化的整体趋势，只不过在人类中达到了顶峰。因此，对于研究人脑及其诸多功能而言，灵长类动物是一个优秀的模型，尤其是像前额叶这样的脑区，它对于很多高级人脑功能都很关键，但小鼠的前额叶较不发达。相比之下，猴子的大脑前额叶与我们人类的大脑前额叶在大小和结构上都接近得多（见图5–1）。另外一个使灵长类更适合于人脑疾病研究的特点是，我们和其他灵长类与周围世界互动的方式比较相似。鼠类主要依靠嗅觉来掌控它们的世界，而包括人类在内的灵长类则更加依赖视觉信息，这一点让我们更容易设计出一些对评估人类行为有价值的针对灵长类的行为测试。

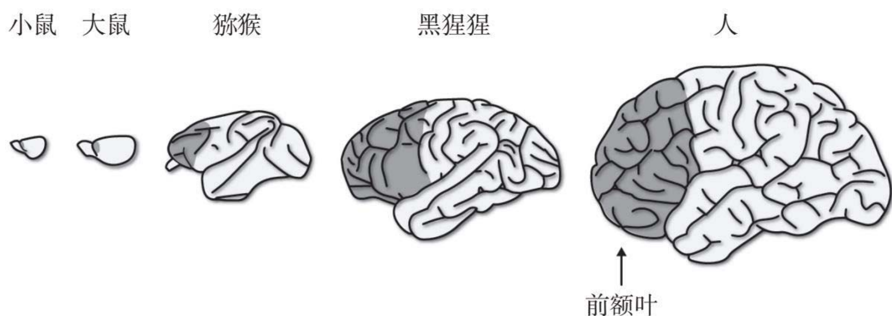


图5–1 哺乳动物的脑和前额叶

然而，之所以大多数神经科学研究传统上使用的是小鼠和大鼠，不仅是因为繁育和饲养鼠类便宜得多，还因为人们对于用灵长类做实验有一些伦理上的顾虑。注当然，小鼠还有最近兴起的大鼠的主要吸引力在于，它们是科学家能够做出基因敲除和敲入的仅有的两种哺乳动物。现在有了能够对灵长类动物进行精确的遗传修饰的基因组编辑技术，尽管有可能引发伦理学争议，人们对于使用转基因灵长类来研究脑的兴趣还是有增无减。

基因组编辑技术可以用于灵长类，是2014年1月由中国云南中科灵长类生物医学重点实验室的季维智及其同事证明的，他们用CRISPR/CAS9在食蟹猴中敲除了“过氧化物酶体增殖物激活受体γ”和“重组激活基因1”两个基因。注季维智团队先在猴子的受精卵中进行基因打靶，然后把这些受精卵移植入代孕母猴中。如此产生的两只后代“宁宁”和“明明”的基因组内相应的基因被敲除了。过氧化物酶体增殖物激活受体γ是调节代谢的基因，而重组激活基因1参与免疫功能，研究者现在正在研究这些基因的缺失会对动物身体功能造成什么样的影响。季维智的团队随后又在恒河猴中打靶了抗肌萎缩蛋白，而患有杜兴氏肌营养不良的人在这个基因中也有缺陷。他们发现，在猴子中该基因的缺陷会导致严重的肌肉变性，与患有此病的人症状相似。注因此，恒河猴也许可以成为对研究此类人类疾病非常有用的模型。

不过，人们对转基因灵长类的主要兴趣还是用它来研究脑疾病。为此，麦戈文脑科学研究所的科学家现在正在用CRISPR/CAS9创造转基因猕猴和狨猴——狨猴是一种较小的灵长类物种，繁育周期也较短。注因为这两种猴都是社会性动物，有高度结构化的交流形式，它们对于我们评估与社交有关的基因的作用应该很有价值，或许是一条研究此问题的新途径。科学家的目标首先是尝试繁育出有类似自闭症症状的灵长类动物，然后再向精神分裂症等疾病进军。这些灵长类动物模型不仅将会对理解心理疾病的基

础生物学原理很重要，还有助于测试新药。罗伯特·德西蒙希望“灵长类动物模型将会给我们更好的实验和治疗的平台”。注

虽然对灵长类进行基因组编辑有如此大的潜力，但对基因组编辑技术的这种应用方式正在产生争议。国际人道对待动物协会的特洛伊·赛德尔（Troy Seidle）认为，应当严格禁止对灵长类动物的遗传操作：“对一只感受力极强的非人类灵长类动物进行遗传操作，不可能不以伤害它的幸福为代价，也许这种伤害还很严重。转基因灵长类动物将会与它们非转基因的同类一样聪明，对生理上和心理上的痛苦同样敏感，我们对它们的道德责任也没有减少。”注对于发展转基因灵长类动物用于脑研究而言，这样的反对意见可能会影响一些本可能在这方面处于领先地位的国家。在美国，各商业航空公司已经停止了所有美国国内空运灵长类动物的业务，使得研究者难以运送这些动物。注欧洲的很多航空公司也采取了相似的措施，不过法国航空还在提供这项服务。近期的报告表明，欧盟一个在平衡动物福利的前提下，允许一些灵长类动物研究的折中法令，现在由于动物权益活动家的政治游说，已经有破裂的危险。注

因此，在将来，对转基因灵长类动物的发展和研究很可能会转移到一些对此类研究有更少伦理限制的国家。我们在这一节中已经提到，首次成功使用基因组编辑技术做出转基因灵长类动物的国家是中国。中国不仅对灵长类动物研究有更宽松的态度，而且正在向这个领域投入大笔资金。对于这种趋势，昆明的云南中科灵长类生物科学重点实验室的命运转变，就是最好的证明，那里是季维智和同事宣告第一只经基因组编辑的灵长类动物诞生的地方。季维智回忆，他在1982年刚加入昆明动物所时，“没有足够的科研资金。我们只是做非常简单的工作，比如研究如何提高灵长类动物的营养”。注

而后，中国经济的崛起带来了中国科研雄心的增长。现在，正有大量资金投入对这家灵长类动物研究所的改造之中。它坐拥75间室内灵长类动物住所，有4 000多只动物，它们整日在吊梯间荡来荡去，在网墙上上蹿下跳，有60名训练有素的饲养员专职照料它们。注研究所里，有大量生成基因组编辑所用的基因构件的设备，将构件注射入猴子受精卵的显微注射系统，培养注射后的胚胎的培养箱以及把胚胎植入代孕母猴的设备。所以，尽管像麦戈文脑科学研究所这样的美国老牌科研中心雄心勃勃，想要开发转基因灵长类动物用于脑功能研究，这个领域在未来的重大突破很可能会发生在某一家像昆明的研究所一样的中国研究所里。

语言基因

用转基因灵长类动物来研究心理疾病可能会加深我们对此类疾病的理解，但也产生了一些争议。然而，一个更加富有争议的问题是，灵长类动物是否有一天可以被用来研究人类独特性的生物学基础。我们已经说过，在所有的物种之中，我们人类的自我意识和用工具改造周围世界的能力是独一无二的，归根结底是来自人类的基因组与其他物种基因组的差异。由此产生了两个问题：对于灵长类的遗传修饰和研究，是否有可能成为我们认识人类独特性的生物学基础的一个重要途径，以及此类研究会在何种程度上被认为是伦理学上可接受的。

比如，我们能否使用转基因灵长类动物来探索人类语言的生物学基础？我们人类能用词汇这种抽象符号系统互相交流，但科学家还是对这一独特能力背后的基因一无所知。2001年，牛津大学的安东尼·莫纳科（Anthony Monaco）和西蒙·费舍尔（Simon Fisher）研究了一个英国家庭，这个家庭中有多名成员有发音、连词成句和言语理解的问题，他们发现这些成员的一个叫叉头框P2基因有缺陷。费舍尔现在在荷兰奈梅亨市的马克斯–普朗克心理语言学所工作，他觉得这项发现“为理解言语和语言的神经基础打开了一扇分子的窗”。虽然叉头框P2基因一开始被奉为“语言基因”，确定它在人类语言中的准确作用却没那么简单，因为后来发现这个基因在其他很多动物中也存在。

不过人们关注到，人类叉头框P2基因蛋白与黑猩猩只有两个氨基酸不同，而与小鼠还有另外一个氨基酸上的差异，这意味着这些差异可能是我们不同于其他哺乳动物（包括猿类在内）的语言能力背后的原因之一。最近研究表明，叉头框P2基因的功能之一是调控脑中的神经接头——突触的数目，这个功能部分是通过调控另一个叫作“含sushi重复蛋白X连锁2”的基因来完成的，后者则参与突触的形成。

然而，所有这些发现与它们在人类语言能力中的作用有什么关系，还是一个谜。为了进一步探究这个问题，2009年，费舍尔和同事做出了基因敲入小鼠，用人的叉头框P2基因替换掉了小鼠的这个基因。对基因敲入小鼠的初期研究，发现它们会发出更频繁、更复杂的报警叫声，而后续研究则表明它们在迷宫实验中学习找路时，更善于对一些需要反复学习的线索做出反应。有人认为，这些发现进一步确认了人类特有的叉头框P2基因的改变对人类语言复杂性的形成很关键，也对我们在孩童时就能学习复杂语言这种独特的能力很关键。但是，有一些批评者不太相信这些从小鼠研究中得出的结论，因为小鼠的脑体积和结构都与我们非常不同，它们与环境的互动方式也与我们不同。例如伦敦大学学院的神经科学家法拉内·巴尔加–哈德姆（Faraneh Vargha–Khadem）指出，小鼠在迷宫实验中是依

靠视觉来决定要做什么，而人类婴儿则更多是对听觉信息做出反应。“如果你真的想要研究正确的（脑）环路，”她说，“你就得给它正确的刺激。”

如果能够把“人源化”的叉头框P2基因引入灵长类动物，或者在灵长类动物模型中改变含Sushi重复蛋白X连统2等其他基因的活性，研究这些改变产生的影响应该会很有意思。虽然这些研究可能会带给我们一些关于人类语言的生物学基础的独特见解，但我们可以设想科学家在做这些实验的时候，可能会创造出有更强自我意识的灵长类动物，这就提出了各种各样的伦理学问题。因此，现在并没有科学家提议研究这样的课题，也并不奇怪。不过，如果创造转基因灵长类动物在将来变成家常便饭，我们很难想象，某个地方的某个人不会认为这是个合适的研究方向，然后如此操作。目前，这样的研究很大程度上还属于科幻小说的范畴。现实也是如此，因为要等到转基因猪、猴子或其他大型哺乳动物的研究对生物医学产生巨大影响，大概还要过几年。但是，其他领域并不一定如此，尤其是农业和畜牧业，基因组编辑技术在其中的应用正方兴未艾。现在，就让我们一起走进分子农场吧。

---

1. eGenesis生物科技公司，由华人学者杨璐菡与其在哈佛大学导师乔治·丘奇共同创立，致力于推动异种器官移植临床应用。2017年8月，丘奇、杨璐菡团队使用CRISPR/CAS基因组编辑技术，一举攻破将猪器官移植到人体内的关键难题。——编者注

2. PERV的英文解释是a sexual pervert，是性反常者、性变态者之意。——译者注

3. 该研究机构于2011年更名为得克萨斯生物医学研究所（Texas Biomedical Research Institute）。——译者注

4. Cookson, C., dr Harvey’s extraordinary discovery, Financial Times, ＜http://www.ft.com/cms/s/2/3498ea54-2874-11e2-afd2-00144feabdc0.html＞ (2012).

5. UK Home office,esearch and testing using animals, ＜https://www.gov.uk/research-and-testing-using-animals＞ (2015).

6. Latham, s. R., U.S. Law and Animal Experimentation: A Critical Primer (Hastings Center Report, 2012).

7. Forty reasons why we need animals in research, European Animal

Research Association, <http://eara.eu/campaign/forty-reasons-why-we-need-animals-in-research/> (2015).

8. Zhu, M. X., Evans, A. M., Ma, J., Parrington, J. and Galione, A. two-pore channels for integrative Ca signaling. Communicative and Integrative Biology 3: 12–17 (2010).
9. Forty reasons why we need animals in research, European Animal Research Association, <http://eara.eu/campaign/forty-reasons-why-we-need-animals-in-research/> (2015).
10. Ralston, A., operons and prokaryotic gene regulation. Nature Education 1: 216(2008).
11. Nurse, P., the cell cycle and beyond: an interview with Paul nurse. Interview by Jim smith. Disease Models and Mechanisms 2: 113–5 (2009).
12. Editorial, nematodes net nobel. Nature Cell Biology 4: E244 (2002).
13. Vacaru, A. M., Unlu, G., spitzner, M., Mione, M., Knapik, E. W. and sadler, K. C., In vivo cell biology in zebrafish: providing insights into vertebrate development and disease. Journal of Cell Science 127: 485–95 (2014).
14. Parrington, J., The Deeper Genome (oxford University Press, 2015), pp. 166–7.
15. Select Committee on Animals in scientific Procedures Report,House of Lords—UKParliament, <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld200102/ldselect/ldanimal/150/15001.htm> (2002).
16. Ma, C., Animal models of disease, Modern Drug Discovery, <http://pubs.acs.org/subscribe/journals/mdd/v07/i06/pdf/604feature_ma.pdf> (2004).
17. Algar, J., What do we have in common with worms and flies?our genomes, Tech Times, <http://www.techtimes.com/articles/14346/20140828/what-do-we-havein-commong-with-worms-and-flies-our-genomes.htm> (2015
18. Hove, J. R., In vivo biofluid dynamic imaging in the developing zebrafish Birth Defects Research C Embryo Today 72: 277–89 (2004).

19. Kaustinen, K., A CRIsPR approach, DD News, <http://www.ddn-news.com/news?newsarticle=9696> (2015).

20. Benowitz, s., A new role for zebrafish: larger scale gene function studies,National Institutes of Health, <http://www.nih.gov/news-events/news-releases/new-rolezebrafish-larger-scale-gene-function-studies> (2015)

21. Dunbar, R. I. and shultz, s., Understanding primate brain evolution. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B Biological Sciences 362: 649–58 (2007).

22. Herzberg, n., Mice losing their allure as experimental subjects to study human disease, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/mar/20/miceclinical-trials-human-disease> (2015).

23. Knapton, s., Unhealthy lifestyle can knock 23 years off lifespan,The Telegraph,<http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11723443/Unhealthy-lifestylecan-knock-23-years-off-lifespan.html> (2015)

24. Knapton, s., Unhealthy lifestyle can knock 23 years off lifespan,The Telegraph,<http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11723443/Unhealthy-lifestylecan-knock-23-years-off-lifespan.html> (2015)

25. Britain's obesity epidemic worse than feared, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/10566705/Britains-obesity-epidemic-worse-than-feared.html> (2014).

26. Boseley, s., third of overweight teenagers think they are right size, study shows,The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2015/jul/09/overweight-teen agers-think-they-are-right-size-study> (2015).

27. Cooper, C., obese men have just a '1 in 210' chance of attaining a healthy body weight, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-andfamilies/health-news/obese-men-have-just-a-1-in-210-chance-of-attaining-ahealthy-body-weight-10394887.html> (2015).

28. Tozzi, J., How Americans got so fat, in charts, Bloomberg Business, <http://www.bloomberg.com/news/articles/2016-01-07/how-

americans-got-so-fat-in-charts> (2016).

29. Ashley E. A., Hershberger, R. E., Caleshu, C., Ellinor, P. t., Garcia, J. G., Herrington,d. M., Ho, C. Y., Johnson, J. A., Kittner, s. J., Macrae, C. A., Mudd-Martin, G., Rader,d. J., Roden, d. M., scholes, d., sellke, F. W., towbin, J. A., Van Eyk, J., Worrall, B. B.;American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Genetics and cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association.Circulation 126: 142–57 (2012).

30. Wessels, A. and sedmera, d., developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. Physiological Genomics 15: 165–76 (2003).

31. Experimenting on animals, BBC Ethics, <http://www.bbc.co.uk/ethics/animals/using/experiments_1.shtml> (2014).

32. Melina, R., Why do medical researchers use mice? Live Science, <http://www.livescience.com/32860-why-do-medical-researchers-use-mice.html> (2010).

33. Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin,B., Mallavia, B., tarin, C., Mas, s., ortiz, A. and Egido, J., Animal models of cardiovascular diseases. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011: 497841 (2011).

34. Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin,B., Mallavia, B., tarin, C., Mas, s., ortiz, A. and Egido, J., Animal models of cardiovascular diseases. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011: 497841 (2011).

35. Eissen, P., George orwell and the politics of Animal Farm, Paul Eissen, <http://www.his.com/~phe/farm.html> (1997).

36. Genome-edited pigs created using innovative tech, Feedstuffs Foodlin, <http://feedstuffsfoodlink.com/story-genomeedited-pigs-created-using-innovativetech-0-125733> (2015).

37. Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin,B., Mallavia, B., tarin, C., Mas, s., ortiz, A. and Egido, J., Animal models of cardiovascular diseases. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011: 497841 (2011).

38. Swindle, M. M., Makin, A., Herron, A. J., Clubb, F. J., Jr and Frazier, K. s., swine as models in biomedical research and toxicology testing. Veterinary Pathology 49:344–56 (2012).

39. Swindle, M. M., Makin, A., Herron, A. J., Clubb, F. J., Jr and Frazier, K. s., swine as models in biomedical research and toxicology testing. Veterinary Pathology 49:344–56 (2012).

40. Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin,B., Mallavia, B., tarin, C., Mas, s., ortiz, A. and Egido, J., Animal models of cardiovascular diseases. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011: 497841 (2011).

41. Swindle, M. M., Makin, A., Herron, A. J., Clubb, F. J., Jr and Frazier, K. s., swine as models in biomedical research and toxicology testing. Veterinary Pathology 49:344–56 (2012).

42. No pig in a poke, The Economist, <http://www.economist.com/news/science-andtechnology/21674493-genome-engineering-may-help-make-porcine-organssuitable-use-people-no-pig> (2015).

43. Zimmer, C., Editing of pig dnA may lead to more organs for people, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/10/20/science/editing-of-pig-dna-may-leadto-more-organs-for-people.html?_r=0> (2015).

44. Limas, M., Can engineering the pig genome provide a safe new source of transplant organs? Synbiobeta, <http://synbiobeta.com/engineering-pig-genometransplant-organs/> (2015).

45. Limas, M., Can engineering the pig genome provide a safe new source of transplant organs? Synbiobeta, <http://synbiobeta.com/engineering-pig-genometransplant-organs/> (2015).

46. Limas, M., Can engineering the pig genome provide a safe new source of transplant organs? Synbiobeta, <http://synbiobeta.com/engineering-pig-genometransplant-organs/> (2015).

47. Collins, n., Pig born using new GM approach, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/9995807/Pig-born-using-new-GM-approach.html> (2013).

48. Wang, Y., du, Y., shen, B., Zhou, X., Li, J., Liu, Y., Wang, J., Zhou, J., Hu, B., Kang,n., Gao, J., Yu, L., Huang, X. and Wei, H., Efficient generation of gene-modifi pigs via injection of zygote with Cas9/sgRnA. Scientific Report 5: 8256 (2015).

49. Betters, J. L. and Yu, L., nPC1L1 and cholesterol transport. FEBS Letters 584: 2740–7(2010).

50. Steenhuysen, J., Genome scientist Craig Venter in deal to make humanized pig organs, Reuters, <http://www.reuters.com/article/2014/05/06/health-transplantspigs-idUsL2n0nR26320140506> (2014).

51. Steenhuysen, J., Genome scientist Craig Venter in deal to make humanized pig organs, Reuters, <http://www.reuters.com/article/2014/05/06/health-transplantspigs-idUsL2n0nR26320140506> (2014).

52. Reardon, s., Gene-editing record smashed in pigs, Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-editing-record-smashed-in-pigs-1.18525> (2015).

53. Ogawa, t. and Bold, A. J., the heart as an endocrine organ. Endocrine Connections 3:R31–44 (2014).

54. Denner, J. and tonjes, R. R., Infection barriers to successful xenotransplantation focusing on porcine endogenous retroviruses. Clinical Microbiology Review 25: 318–43 (2012).

55. Lovgren, s., HIV originated with monkeys, not chimps, study finds,National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/2003/06/0612_030612_hivvirusjump.html> (2003).

56. Kolata, G., When H.I.V. made its jump to people, New York Times, <http://www.nytimes.com/2002/01/29/science/when-hiv-made-its-jump-to-people.html?pagewanted=all> (2002).

57. Zimmer, C., Editing of pig dnA may lead to more organs for people, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/10/20/science/editing-of-pig-dna-may-leadto-more-organs-for-people.html?_r=0> (2015).

58. Coghlan, A., Baboons with pig hearts pave way for human transplants, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/dn25508-baboons-with-pig-heartspave-way-for-human-transplants/> (2014).

59. Lewis, t., 'We all kind of marvel at how fast this took off',Business Insider, <http://www.businessinsider.com/how-crispr-is-revolutionizing-biology2015-10?IR=t> (2015).

60. Servick, K., Gene-editing method revives hopes for transplanting pig organs into people, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-revives-hopes-transplanting-pig-organs-people> (2015).

61. Lewis, t., 'We all kind of marvel at how fast this took off',Business Insider, <http://www.businessinsider.com/how-crispr-is-revolutionizing-biology2015-10?IR=t> (2015).

62. Servick, K., Gene-editing method revives hopes for transplanting pig organs into people, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-revives-hopes-transplanting-pig-organs-people> (2015).

63. Servick, K., Gene-editing method revives hopes for transplanting pig organs into people, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-revives-hopes-transplanting-pig-organs-people> (2015).

64. Zimmer, C., Editing of pig dnA may lead to more organs for people, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/10/20/science/editing-of-pig-dna-may-leadto-more-organs-for-people.html?_r=0> (2015).

65. Parrington, J., the genetics of consciousness, OUP Blog, <http://blog.oup.com/2015/05/the-genetics-of-consciousness/> (2015).

66. Parrington, J., The Deeper Genome (oxford University Press, 2015), pp. 181–94.

67. Duckworth, K., Mental illness facts and numbers, National Alliance on Mental Illness,<http://www2.nami.org/factsheets/

mentalillness_factsheet.pdf> (2013).

68. Mental health facts and statistics, Mind, <http://www.mind.org.uk/informationsupport/types-of-mental-health-problems/statistics-and-facts-about-mentalhealth/how-common-are-mental-health-problems/> (2016).

69. Lobl, t., Is it time for the over-medicalisation of mental health to recede? Recovery Wirral, <http://www.recoverywirral.com/2013/03/is-it-time-for-the-over-medicalisationof-mental-health-to-recede-report-in-the-independant-stop-medicalisingdistress/> (2012).

70. Hicks, C., 'dozens of mental disorders don't exist', The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/health/10359105/dozens-of-mental-disorders-dont-exist.html> (2013).

71. Duckworth, K., Mental illness facts and numbers, National Alliance on Mental Illness, <http://www2.nami.org/factsheets/mentalillness_factsheet.pdf> (2013).

72. Mental health statistics, Mental Health Foundation <http://www.mentalhealth.org.uk/help-information/mental-health-statistics/> (2015).

73. Trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

74. Trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

75. Trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

76. Trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

77. Trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

78. Koshland, d. E. sequences and consequences of the human genome. Science 246:189 (1989).

79. Genome-wide association studies, National Institutes of Health, <https://www.genome.gov/20019523> (2015).

80. Neale, B. M. and sklar, P., Genetic analysis of schizophrenia and bipolar disorder reveals polygenicity but also suggests new directions for molecular interrogation.Current Opinion in Neurobiology 30: 131–8 (2015).

81. Kavanagh, d. H., tansey, K. E., o'donovan, M. C. and owen, M. J., schizophrenia genetics: emerging themes for a complex disorder. Molecular Psychiatry 20: 72–6(2015).

82. Psychiatric GWAs Consortium Coordinating Committee: Cichon, s., Craddock,n., daly, M., Faraone, s. V., Gejman, P. V., Kelsoe, J., Lehner, t., Levinson, d. F.,Moran, A., sklar, P. and sullivan, P. F., Genomewide association studies: history,rationale, and prospects for psychiatric disorders. American Journal of Psychiatry 166:540–56 (2009).

83. Dougherty, E., From genes to brains: how advances in genomics are changing the study of neuroscience, Brain Scan, <http:// mcgovern.mit.edu/news/newsletter/fromgenes-to-brains-how-advances-in-genomics-are-changing-the-study-ofneuroscience/> (2014).

84. Dougherty, E., From genes to brains: how advances in genomics are changing the study of neuroscience, Brain Scan, <http:// mcgovern.mit.edu/news/newsletter/fromgenes-to-brains-how-advances-in-genomics-are-changing-the-study-ofneuroscience/> (2014).

85. Trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http:// www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

86. Teffe, K. and semendeferi, K., Human prefrontal cortex: evolution, development,and pathology. Progress in Brain Research 195: 191–218 (2012).

87. Teffe, K. and semendeferi, K., Human prefrontal cortex: evolution, development,and pathology. Progress in Brain Research 195: 191–218 (2012).

88. Mitchell, J. F. and Leopold, d. A., the marmoset monkey as a model for visual neuroscience. Neuroscience Research 93: 20–46 (2015).

89. Manger, P. R., Cort, J., Ebrahim, n., Goodman, A., Henning, J., Karolia, M.,Rodrigues, s. L. and strkalj, G., Is 21st century neuroscience

too focussed on the rat/mouse model of brain function and dysfunction? Frontiers in Neuroanatomy 2: 5 (2008).

90. Niu, Y., shen, B., Cui, Y., Chen, Y., Wang, J., Wang, L., Kang, Y., Zhao, X., si, W.,Li, W., Xiang, A. P., Zhou, J., Guo, X., Bi, Y., si, C., Hu, B., dong, G., Wang, H., Zhou,Z., Li, t., tan, t., Pu, X., Wang, F., Ji, s., Zhou, Q., Huang, X., Ji, W. and sha, J.,Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/nA-mediated gene targeting in one-cell embryos. Cell 156: 836–43 (2014).

91. Chen, Y., Zheng, Y., Kang, Y., Yang, W., niu, Y., Guo, X., tu, Z., si, C., Wang, H.,Xing, R., Pu, X., Yang, s. H., Li, s., Ji, W. and Li, X. J., Functional disruption of the dystrophin gene in rhesus monkey using CRIsPR/Cas9. Human Molecular Genetics 24: 3764–74 (2015).

92. Dougherty, E., From genes to brains: how advances in genomics are changing the study of neuroscience, Brain Scan, <http://mcgovern.mit.edu/news/newsletter/fromgenes-to-brains-how-advances-in-genomics-are-changing-the-study-ofneuroscience/> (2014).

93. Trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

94. Sample, I., Genetically modified monkeys created with cut-and-pastednA, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/30/genetically-modified monkeys-cut-and-paste-dna-alzheimers-parkinsons> (2014).

95. Abbott, A., Biomedicine: the changing face of primate research, Nature News,<http://www.nature.com/news/biomedicine-the-changing-face-of-primateresearch-1.14645> (2014).

96. Abbott, A., Biomedicine: the changing face of primate research, Nature News,<http://www.nature.com/news/biomedicine-the-changing-face-of-primateresearch-1.14645> (2014).

97. Larson, C., Genome editing, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/526511/genome-editing/> (2014).

98. Larson, C., Genome editing, MIT Technology Review, <http://

www.technologyreview.com/featuredstory/526511/genome-editing/> (2014).

99. Pennisi, E., 'Language gene' has a partner, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2013/10/language-gene-has-partner> (2013).

100. Yong, E., scientists 'humanise' Foxp2 gene in mice to probe origins of human language, Not Rocket Science, <http://scienceblogs.com/notrocketscience/2009/05/29/scientists-humanise-foxp2-gene-in-mice-to-probe-origins-of-h/> (2009).

101. Yong, E., scientists 'humanise' Foxp2 gene in mice to probe origins of human language, Not Rocket Science, <http://scienceblogs.com/notrocketscience/2009/05/29/scientists-humanise-foxp2-gene-in-mice-to-probe-origins-of-h/> (2009).

102. Pennisi, E., 'Language gene' has a partner, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2013/10/language-gene-has-partner> (2013).

103. Pennisi, E., Human speech gene can speed learning in mice, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2014/09/human-speech-gene-can-speedlearning-mice> (2014).

104. Pennisi, E., Human speech gene can speed learning in mice, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2014/09/human-speech-gene-can-speedlearning-mice> (2014).

105. Pennisi, E., Human speech gene can speed learning in mice, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2014/09/human-speech-gene-can-speedlearning-mice> (2014).



第六章
分子农场

有什么比英国的乡村更加自然呢？不管你是喜欢在春天开满水仙的峡谷中漫步，还是在盛夏汩汩流淌的河流中畅游，又或在秋天点缀着绵羊的山坡上徒步，英国的绿色和怡人的土地一年四季都吸引着众多游客。可是，尽管有这些田园牧歌式的风景，英国的乡村最称不上的恐怕就是自然了。不仅因为这些风景本就是由人类活动创造的（荒原、旷野和规整的农田，都是6 500年前的森林砍伐的产物），注还有像我们在第一章中讲到的，在英格兰乡村地区生活的驯化的动植物也是几千年来人工选育的结果。农业的工业化是在英国首先兴起的。在英国内战之后，作为第一批资本主义国家的英国成立了。在17世纪和18世纪的动荡之中，英国对农业生产的革命开始了。注在封建制度下，穷人已经在“公有地”上劳作了几个世纪，却只能得到少量收成。而英国乡村的新主人通过圈地运动，不仅得到了任其开发的土地，还得到了大批失去土地的劳动力来帮助他们劳作。在这场一直持续到18世纪和19世纪的农业革命中，与土地同样重要的，是技术。人们发展了机械化粮食生产和牲畜养殖方法，还建起了运河、公路、铁路，通过运输网络把产品送达英国正在崛起的各个城市。

20世纪，工业化农业最尖端的技术源于美国。在“二战”之前，大多数美国农民都种植和饲养多种农作物和牲畜。随着工业化水平的逐渐提高，农民为了适应动植物分开处理的高度专门化作业，抛弃了这种多样化的农业系统。注今天，美国的农作物生产的特点，是每片田每季只种一种作物，而每片田的占地面积也很广。同时，肉供应链被分成很多专门化的产业：养殖、种植饲料、增肥、屠宰、肉类加工处理等。在食品生产和加工越来越专门化的同时，播种和收获等日常作业也更加机械化了。此外，农业也变得越来越依赖在农场之外生产的资源，比如供农业使用的化学品和化石燃料。注

今天，越来越多的国家把蔬菜和水果种在配有复杂的光照系统和灌溉系统的温室大棚中，而动物则是集中饲养，饲养场里是一排又一排挤在狭小鸡笼里的母鸡，或是永不见天日的母牛。[注]这种集约型农业会使用大量的化学品，无论是促进植物生长的肥料、防止杂草生长的除草剂，还是为了控制易在密集动物中传播病菌所用的抗生素。正是由于采纳了这种集约化的农业生产方式，中国现在才能产出全世界1/3的肉类，中国人口的人均肉类消耗量从1961年的4公斤激涨到2010年的61公斤。[注]

除了动物福利的问题以外，现代农业生产也带来了其他问题，比如除草剂和化肥流失所产生的环境污染，还有在集中饲养的动物中传播的病菌，被感染的肉类可能会对食用者带来健康风险。人们不断使用抗生素来控制感染，但这种做法会产生有抗生素耐受力的细菌，有可能会在未来给人类健康带来灾难性的后果。最近，相关部门提醒说："许多人把美国集中的猪肉生产模式看作中国食品安全问题的出路。然而，导致美国严重的环境问题、公共卫生和动物福利问题的，正是这种工厂化农业的系统。"[注]现代农业的另一个特点是食品生产越来越多地受到巨型跨国公司的控制，从新品种种子的研发到田间的种植和收获，再到把动植物产品加工为食品的过程，都是如此。

现在，住在英格兰牛津的我已经把去超市买玻利维亚的牛肉、西班牙的菠菜、泰国的草虾当成理所当然的事情。供应这些产品的国家如此多，简直令人怀疑大家是不是现在对于自己买的东西产自哪里都浑然不知。在一些发达国家，越来越多的人反对农业的工业化和全球化，很多英国餐馆和"美食酒吧"[注]现在都把注意力放在当地、当季食材和"有机"食材上。[注]因为这样的食材更贵，便意味着顾客会逐渐分成两个阶级。超市也是如此，更"有道德"和更贵的食品能通过"公平贸易"和"精品"这样的标签区分出来。

此外，现在越来越多的超市货架被用来摆放加工过的食物。近年来，食品价格大幅度升高，根据官方数据，英国的食品价格在2007—2012年提高了32%，而2012年的一份报告表明，美国食品的通货膨胀达到了36年来的最高点。[注]食品价格上涨意味着穷人会把他们有限的钱花在更便宜的加工食品上，代价则是失去新鲜的鱼、肉和水果。[注]便宜的"垃圾"食品唾手可得，也是现在影响英美等西方国家的"流行病"肥胖症背后的关键因素，肥胖症的流行又会导致糖尿病患病率大幅上升。[注]同时，在吸纳了高含量肉类和加工乳制品的饮食习惯的中国，糖尿病也开始变成一种流行病，50%的中国人口表现出前期糖尿病的症状，而11%的人已经确诊糖尿

病（但在1980年只有1%）。注

喂养人类

虽然认识到农业的工业化和全球化所带来的问题很重要，但我们也绝不应该低估它的成功，毕竟它成功喂养了地球上不断增长的人口，尽管我们的食物分配还存在严重的不平等。但是，在未来这些方法还能继续养育这个星球吗？世界人口从1960年的30亿增加到2011年的70亿，我们的食品生产之所以能跟得上这个步伐，要感谢“绿色革命”，它使得我们在开垦少量新土地的情况下，还能大幅增加粮食产量。注在出生于美国艾奥瓦州的植物遗传学家诺曼·博洛格（Norman Borlaug）的带领下，绿色革命把更高产的小麦、玉米、水稻引到了世界很多地方，还普及了肥料和灌溉系统的使用。这些举措所增产的粮食既直接供人食用，也用于喂养为我们提供肉类的牲畜。但是，绿色革命的成功故事不应该让我们忽视一些仍然存在的问题。据估计，全球现在还有7.95亿人缺乏足够的食物，每9人中就有一人无法健康、充满活力地生活。注前方的道路上也有很多问题：至少从千禧之交以来，小麦、水稻等粮食作物产量的增长速度就开始放缓了。注，注这个事实令人忧虑，因为世界人口预计会在2050年达到至少90亿，我们需要粮食的增长速度与人口增长的速度保持一致。而且，近期有证据表明，粮食增长放缓与全球变暖有关。

斯坦福大学的环境科学家戴维·洛贝尔（David Lobell）和哥伦比亚大学的经济学家沃尔弗拉姆·施伦克尔（Wolfram Schlenker）发现，1980—2008年，气候变化抑制了小麦和玉米的产量：这期间的产量仍然在增加，但总产量可能比没有全球变暖的情况下减少了2%~3%。注气候变化是人类活动的结果，这一点科学界已经基本达成共识，而这项发现意味着气候变化不仅已经对食品生产造成了负面影响，而且这种负面影响随着气候变暖还会愈演愈烈。注这些发现中格外令人忧虑的一点是，我们的农业还没有适应越来越长的炎热天气。“这一点最让我惊讶，也有一定的指导意义，”施伦克尔说，“在农业育种方面我们取得了巨大的进展……但是，看看农作物对高温的敏感程度，竟与20世纪50年代相比没有什么变化。我们需要更适应炎热气候的农作物。”注

其中一个重要的问题是，基因组编辑技术将在这里扮演什么样的角色。尤其是，这项技术有可能比以前的转基因技术产生更大的影响吗？孟山都、拜耳、杜邦这些公司最初都曾努力推动传统转基因技术，把它作为旨在大幅提高食品生产的新绿色革命的一部分，然而就像我们在第二章中看到

的，转基因技术在农业中的应用远不如预想的那样成功。但是，这并不是说我们应该低估传统转基因农作物的影响。根据近期调查的估计，全世界种植超过1.7亿公顷的转基因农作物，占全球耕地面积的1/12。[注]在美国，现在大多数玉米、大豆和棉花都是改造过的，能够抵御虫害或者对除草剂有耐受力。在印度，抗虫棉占全国所种植棉花的96%。但是，转基因农作物是否导致了全世界食物产量的增加或者给消费者带来了更低的价格，这一点并不清楚。几乎没有转基因玉米和大豆被直接用于人类食用，它们大部分被用来喂养动物和制造生物能源。而且由于转基因农作物在商业上的成功，美国农民现在用它们替代一种主要的人类粮食来源——小麦的种植，对于普通消费者反而起了反作用。2012年，美国只栽种了2 300万公顷小麦，比2000年的2 500万公顷有所下降。小麦的价格则由于供应量的减少而提高了，从2000年的每公斤9美分上涨到2012年的29美分。[注]

转基因技术只在少数几个物种中得到商业应用，所产生的新性状也局限在抗虫害和除草剂耐受性等方面，这一点在某种程度上反映出转基因农作物现在仍处于争议状态。公众的反对和各种监管制度使得开发转基因植物非常昂贵，这就是为什么目前几乎所有转基因植物都是像大豆、玉米、棉花这样高利润、大面积耕种的农作物，也是为什么只有巨型企业才愿意投资转基因作物，并且只投资有限的产品，尤其是不直接用于人类食用的产品。而且，这种绵延不绝的政治争议意味着，对于世界上的一些地区，转基因农作物的开发基本上停滞不前。在欧洲，自从1994年第一种转基因农作物问世以来——一种延迟成熟的番茄，可以让它在货架上的摆放时间更长，欧盟只颁发了两个培育转基因农作物的许可证：一个是抗玉米螟的植物，另一个是用于造纸的富含淀粉的土豆。[注]

过去的转基因农作物并不是只在政治上受到限制。我们在第二章看到，传统转基因技术有一个问题，它要把外源基因随机插入宿主细胞的基因组中，这不仅意味着它不能产生像基因敲除或敲入那样的微小改变，还意味着插入的基因可能会干扰宿主基因组中的其他基因，产生我们不想要的甚至负面的作用。同时，这项操作非常低效，所以通常要在转入的基因构件中加入一个产生抗生素抗性的基因，来选择摄入基因构件的植物细胞。[注]我们在第二章中也讲到，人们害怕这种抗性会传到有害的细菌之中。

微小和速度

与之相反，对植物细胞的基因组编辑和对其他类型细胞的编辑一样，既可以被用来删除特定的基因，也可以引入比较微小的改变，比如人类镰刀型

贫血症那样的一个氨基酸的改变。农业企业非常重视基因组编辑技术。2015年10月，杜邦公司宣布与珍妮弗·杜德娜的驯鹿生物科学公司签署协议，把CRISPR/CAS9作为农作物生产的一项关键新技术，这一举措可以被视为对其重视的一个标志。事实上，杜邦公司说，他们已经在用这项技术来研发抗旱的玉米和小麦了，并且让它们像杂种植物一样繁育，而不是像典型的农作物一样自花授粉。杂种植物长势旺盛，因此产量可以提高10%～15%。与传统转基因技术不同，基因组编辑技术理论上应该不会在宿主细胞基因组中留下任何痕迹，除了人为设计的精准改变以外。

在实践中，早期使用的方法不是把CRISPR的向导RNA和CAS9蛋白直接导入细胞，而是以DNA构件的形式，让导入的构件在受体植物细胞中表达向导RNA和CAS9酶。把构件导入细胞所使用的方法是以前培育传统转基因农作物时用过的，通过农杆菌这种寄生细菌把基因构件带入细胞，但这样做的后果是，农杆菌的DNA也可能进入植物基因组。即使不用这种细菌，用其他方式把CRISPR/CAS9的DNA构件导入植物细胞也可能使DNA构件被整合入植物基因组内。然而，首尔大学的金真秀（Jin–Soo Kim）及其同事把CAS9酶与向导RNA组装在一起，然后用溶剂把产生的复合物导入植物细胞。在2015年10月的《自然·生物技术》（*Nature Biotechnology*）期刊上发表的论文中，金真秀团队报告，他们的技术可以在烟草、水稻和生菜中敲除指定的基因。“在科学上，我们的方法只不过是基因组编辑技术领域的又一次进步而已，”金真秀说，“但是，在监管和公众接受度方面，我们的方法可能打开了一扇新的大门。”因为可以用溶剂把基因构件导入植物细胞，利用抗生素的抗性加以选择的方法就不再必要了。因为基因组编辑技术几乎可以应用于所有植物物种，这项技术比以前的方法对于农业发展的潜能要高得多。

对植物的基因组编辑已经在对抗疾病方面证明了它的潜能。有一种真菌叫致病疫霉，因其在19世纪40年代末导致爱尔兰大饥荒而臭名昭著。据亲历者讲述，当时的爱尔兰农民眼睁睁地看着被感染的马铃薯植株在自己面前变黑、枯萎，发出可怕的恶臭。它一开始是一场天灾，但英国政府当时放任不管的思想促使这场灾难在英格兰门口演变成一场悲惨的人祸。一方面，英国政府因为担心英格兰的地主和商户会受到食品价格波动的危害，拒绝提供大量必要的食物支援。另一方面，在饥荒年间，大量本地种植的小麦、大麦和燕麦通过利默里克、沃特福德等爱尔兰港口运往英格兰，而当地的爱尔兰人却因饥饿而死去。诸如此类的政策导致了截至饥荒结束时，至少有100万爱尔兰人死去，几乎是总人口的1/8，另有200万

人被迫远走他乡。在5年饥荒期间，爱尔兰人口下降了1/4。[注]

今天，致病疫霉导致的马铃薯晚疫病仍然是马铃薯种植者的心头之患。虽然现在有了治疗这种感染的杀菌剂，但若要使致病疫霉对我们俯首帖耳，需要很大剂量。仅在英国，农民每年就要花600万英镑来买对抗这种疫病的杀菌剂，要是赶上不好的年景，损失和防控措施加起来可能会达到种植马铃薯总花费的一半。由于致病疫霉，马铃薯是被用杀菌剂处理最多的农作物之一。在北欧，农民每年一般要给马铃薯植株喷洒10~15次杀菌剂。但2014年2月，英国约翰英纳斯中心的乔纳森·琼斯（Jonathan Jones）及其同事用基因组编辑技术创造出了抗致病疫霉的转基因马铃薯。[注]为了达成这个目标，研究者把南美的一种抗致病疫霉的野生马铃薯中的基因改变引入了英国人常吃的德西蕾红皮土豆。“与野生品种杂交是一个费时费力的过程，等到我们成功把一个基因导入人工培育的品种时，致病疫霉可能已经演化出了抵抗这个基因的能力，”琼斯说，“根据对这种病菌和马铃薯宿主的一些新的研究进展，我们可以用转基因技术使演化的天平向马铃薯一方倾斜，打击致病疫霉。”[注]

事实上，人们已经试着用基因组编辑技术把抗病特性引入各种农作物之中。金真秀正在计划用CRISPR/CAS9来制造抗病的香蕉。目前，世界上最受欢迎的香蕉品种是香芽蕉（又称华蕉），但它正受到一种土壤真菌的灾难性威胁，可能很快就要从地球上消失了。国际热带农业中心的植物病理学家乔治·马胡库（George Mahuku）说，这样的前景“对人们的生计和食品安全造成了严重威胁……在非洲，香蕉对于一亿多人的食品安全和收入来源至关重要”。[注]金真秀想要编辑这个品种的基因组，敲除这种真菌入侵香蕉的细胞时所通过的受体。他说：“我们要拯救这种香蕉，让我们的子孙后代还能享用它。”[注]

位于北京的中国科学院遗传与发育研究所的高彩霞团队最近做出了抗白粉病的小麦，对于作为世界首要食物来源的小麦，白粉病是小麦的主要病害。[注]研究者去除了小麦基因组中阻碍小麦防御白粉病的基因。这是一个特别的挑战，因为小麦基因组中的大多数基因都有三个拷贝。不过，通过使用TALEN和CRISPR/CAS9，高彩霞报告道：“我们现在抓到了三个拷贝，只有把三个拷贝全部敲除，才能得到抗白粉病的表型。”[注]同时，位于明尼阿波利斯的明尼苏达大学的丹尼尔·沃伊塔斯（Daniel Voytas）及其同事最近用CRISPR/CAS9打击了双生病毒。双生病毒是一种常见的农作物病毒，可以感染从豆子到甜菜的各种植物。[注]这项研究非常重要，因为植物病毒每年给全世界的农作物生产造成巨大损失，而且全球变暖正在加剧这一问题，因为气候变暖会促进病毒生长，并促进传播病毒的昆虫的迁

徙。

用基因组编辑技术把野生物种的特征引入驯化品种，这一想法很可能会产生更加广泛的应用，而不是止步于抗病这一点。“野生植物比与它近缘的驯化物种更善于应对严酷的环境，”哥本哈根大学的植物学家迈克尔·帕尔姆格伦（Michael Palmgren）说，“野生植物的很多重要特征在几千年来的选育过程中被无意地丢掉了。”事实上，重新引入植物野生性状的做法已经被农民实践很多年了，这样的“反向育种”传统上是通过把农作物与同种的带有指定性状的野生植物种类杂交来完成的，但这样得到的杂交植物可能带有一些育种者曾有意移除的特征。“野生植物种类很少有好吃、有营养且容易收获的。”帕尔姆格伦说。完善杂交的过程非常耗时，而且难以控制。但有了基因组编辑技术，我们就不需要通过烦琐的杂交来引入某种特征，整个过程就快多了。

帕尔姆格伦甚至提出“所有的农作物都会从‘野化’中受益”。“野化”不仅会保护它们免受病菌和疾病的困扰，还会让它们更有效地从土壤中吸收营养，但不是每个人都赞同这个结论。“我觉得这个论点的整个前提都有问题，”美国俄亥俄州立大学的植物育种学家、遗传学家克莱·斯内勒（Clay Sneller）说，“他们似乎觉得育种过程中积累了很多有害突变，如果我们去除这些突变，农作物就会长得更好。但是，他们没有讨论任何能够表明这些突变会大范围发生在真正有作用的基因中的证据。”斯内勒的担忧反映出，人们关于如何最好地把基因组编辑技术应用到农业还有很多分歧，而这项新技术的精确性却意味着，现在各种不同的策略都可以在实践中试一试。

提高植物对疾病的抗性或者生长的能力只是基因组编辑技术影响农作物的潜在方式之一，它也会对农作物所产出的食品产生重要影响。举个例子，2015年4月，人们改造了一种马铃薯，让它不会在通常用于贮存的低温环境中积累糖分。这个改变会使它的储存时间更久，而且不会在油炸时产生那么多丙烯酰胺，即一种会在某些油炸食品中积累的可能致癌的物质。这种马铃薯是丹尼尔·沃伊塔斯与一家叫作Cellectis的生物科技公司合作研发的，通过基因组编辑技术，他们灭活了一个把蔗糖转化为葡萄糖与果糖的基因，只用一年就成功了。“如果用传统育种的方式，可能要花5~10年。”沃伊塔斯说。Cellectis公司的CEO吕克·马蒂斯（Luc Mathis）称，开发这种马铃薯所花的钱是创造传统转基因植物并将其推向市场的1/10。

基因组编辑技术的应用中有一类对人类健康格外有益，就是用来培育不会

引发危险的过敏反应的农作物。花生过敏在美国和欧洲非常普遍，有500多万人有这种过敏，包括200万儿童和青少年。而且它的普遍性还在上升。近期，对美国儿童的研究发现，对花生过敏的人数上升了三倍，从1997年的0.4%增加到2010年的1.4%。[注]上升的原因尚不清楚，有人说是因为现在的孩子会摄入更多加工过的食品，也有人说是由于卫生标准的提高，人在儿童时期接触到的细菌变少，因此免疫反应出现了异常。不管原因如何，过敏引发的身体反应有可能是致命的。急性过敏可以用肾上腺素抢救，但有时多次注射也无法挽回孩子的生命。[注]因此，研究者正在改造花生，让它们不再引发过敏反应。通过分析花生的蛋白质，人们发现了7种可能导致过敏的蛋白质。[注]是否可以用基因组编辑技术来去除或修改花生基因组中编码这些蛋白质的基因，现在成一个重要的问题。

与传统转基因技术相比，基因组编辑技术的经济和快速意味着不仅是巨型企业，连小公司也可以开发转基因植物了，但这也意味着我们可能会看到在有些人看来过于轻佻的修改。举个例子，2012年7月，奥卡诺根特色水果公司用RNA干扰技术改良了苹果，让它在被切开或受到磕碰时不会变成褐色。[注]这家公司位于加拿大的不列颠哥伦比亚省，它的创始人、总裁尼尔·卡特（Neal Carter）认为，不会变色的苹果可以提高新鲜苹果的销量。根据美国农业部的数据，新鲜苹果的消耗量已经从20世纪80年代末的每年每人约9公斤跌到了今天的7公斤。卡特说："一个完整的苹果对很多人来说'工作量'太大了。开会时，如果一个碗里盛着很多苹果，人们通常不会拿一个来吃。但如果有一盘苹果切片，每个人都会吃一片。"[注]然而，很多苹果产业代表都对这个产品持谨慎态度，这又一次证明了转基因农作物的敏感性。"我们认为，在这个时候推出这个产品不符合美国苹果产业的利益。"美国西北园艺理事会会长克里斯蒂安·施勒希特（Christian Schlect）说，西北园艺理事会代表着华盛顿州及其周边地区的果树产业，美国60%的苹果产自这一区域。[注]很多业界代表虽然不觉得基因组编辑技术是危险的，但他们认为这项技术会使得苹果健康、"天然"，能使"医生远离我"的形象大打折扣，而且在他们心中，苹果就像，呃，苹果派一样充满美国特色。

现实情况是，把转基因技术应用于供人类食用的农作物仍然是一个敏感话题。讽刺的是，基因组编辑技术能够制造微小变化这一点也引起了争议，因为食品公司可以据此争辩说，一些基因组被编辑过的植物不再需要被归类为转基因。就拿修改商用的马铃薯或香蕉植株来说吧，人们向其中引入在野生植物中发现的基因突变来抵抗真菌感染，这样的改变需要被归为转基因吗？意大利特伦迪诺的圣米凯莱农业研究所[注]的奇达南达·纳加曼加拉·坎奇斯瓦姆伊（Chidananda Nagamangala Kanchiswamy）的答案是否

定的，他认为，“基因组被编辑过的农作物根本地避免了外源基因的引入，因此比通过插入外源基因所获得的传统转基因农作物更‘自然’”。

类似地，杜邦先锋良种公司副总裁尼尔·格特森也相信，基因组被编辑过的植物“基本上相当于用传统育种方法得到的植物，我们当然希望监管单位意识到这一点，合理对待这些产品”。近期一项对水稻、小麦、大麦和蔬果作物的调查发现，大多数用基因组编辑技术产生的植物可能处在现有的转基因生物监管范围之外，包括颇有影响力的美国食品药品监督管理局的规定。进行这项调查的北海道大学的石井哲也认为，既然“基因组编辑技术正在飞速发展，我们应该及时重新检视植物育种的监管系统……而且，我们应该澄清旧式遗传工程技术与现代基因组编辑技术的差别，对于大众在接受经基因组编辑的农作物时可能提出的各种问题，进行必要的阐述”。当然，这些可能也是反转人士的核心要求，因为经基因组编辑的植物对于环境和人类健康可能会无意中产生负面作用。

在极端环境中幸存

先不管创造转基因农作物的工程技术有什么样的细枝末节，我们只来思考这样一个问题：转基因农作物会有被社会广泛接受的一天吗？这里要考量的一个因素是，人们是否会认为转基因农作物能对供养地球人口做出主要贡献，而不是创造一些像不会变色的苹果一样的新奇玩意儿，或只是提高巨型公司的利润。对此，人类如何应对全球变暖带来的威胁可能是问题的关键。近期已有证据表明气候问题的严重性，比如2015年7月的一篇文章指出这样的事实：“加利福尼亚正在经历1 000多年以来史无前例的干旱，一阵热浪正在印度和巴基斯坦导致几千人的死亡，另一阵正在烘烤欧洲，而一半的北美洲就像着火了一样。”就连天主教教宗方济各（Pope Francis）也加入了这场辩论，说：“为我们的子孙后代留下一个可居住的星球，关键在于我们自己。这是一个与我们每个人息息相关的问题，因为它关系到我们在地上居住的终极意义。”所有的证据都表明，就算我们明天就阻止排放量继续上升，现有的二氧化碳水平所导致的全球变暖也还会影响我们很多年。问题的根源在于我们还在依赖化石燃料，它所产生的二氧化碳排到空气中，造成了气候变暖。但是，打算从根本上解决这个问题的政治愿望还很缺乏，尽管近些年来世界各国领导人不断地开会，对此进行讨论和辩论。

虽然未来的气候趋势主要是全球地表温度的升高，但斯坦福大学的丹尼尔·霍顿（Daniel Horton）及其同事最近的一项研究发现了“统计上显著”的证据，表明全球变暖也在导致“天气之鞭——从一个极端剧烈摆动到另一个

极端”。这不仅解释了加利福尼亚等地最近的高温，也解释了近年来冬天里影响美国很多地区的寒冷天气——由于正常情况下把冷空气锁在北极区域的极地涡旋减弱，冷空气被冲到了南边。这些温度震荡可能会给城市和交通网络造成混乱，但最严重的影响毫无疑问是对为地球上70亿人提供食物的动植物的冲击。我们在“喂养人类”一节中看到，全球变暖已经给小麦和玉米等主食作物的产量造成令人担忧的影响。墨西哥埃尔巴坦的国际玉米小麦改良中心的生理学家马修·雷诺兹（Matthew Reynolds）说，墨西哥中部的高原在2011年和2012年连续经历了有记录以来最干旱和最湿润的年份。这种变化“令人忧虑，对农业非常不好”。他说：“当气候相对稳定时，我们可以培育出适应某种温度和降雨量模式的农作物。一旦进入波动状态，我们要想知道要选育什么性状，就困难得多了。”

基因组编辑技术也许在这里能帮得上忙，我们可以用它来开发农作物，使它们能够忍耐预计将要到来的极端温度、干旱和风雪。为了应对如此极端的变化，科学家要做的可能不只是对现有的农作物修修补补，而是需要对植物的基本生物特性来一场大变革。丹尼尔·沃伊塔斯正在与菲律宾的洛斯巴尼奥斯的国际水稻研究所的研究者合作，目标是从光合作用入手，重写水稻的生理学。光合作用是存在于所有植物中的细胞机制，它能够捕获太阳能，并用太阳能把二氧化碳和水转化为葡萄糖，也就是合成其他复杂生命分子的第一步。光合作用在水稻、小麦和其他谷物植物中是C3（碳三）的形式，而玉米和甘蔗等植物则使用更复杂的C4（碳四）形式，两种形式的不同之处在于反应初始步骤所产生的糖是带有3个还是4个碳原子。这两个类型还有一个重要的差别，那就是C4光合作用在高温和干旱条件下的效率更高，所以如果可以找到创造C4类型的水稻和小麦的方法，就可以在由于气候变化而变得更热和更干的地区提高它们的产量。

加利福尼亚大学戴维斯分校的爱德华多·布卢姆瓦尔德（Eduardo Blumwald）正在开拓另一些与之相关的重要的工作。通过把耐受热、干旱和高盐土壤的基因转入水稻等植物，他希望创造出在最脆弱的生长时期受到环境胁迫也能活下来的农作物。“这个世界上没有治愈干旱的药方。如果没有水，植物一定会死，我不是魔术师。”他说，“我们只想尽可能地推迟植物对胁迫的应答反应，在有水之前维持产量。”对于世界主要的粮食作物进行如此激进的改变，在技术上是否可行，在政治上是否能被人们接受，目前都尚不可知，但至少基因组编辑技术现在让此类改造变成可触摸的现实，而不再是白日梦。

环保猪和“科学怪鱼”

如果说基因组编辑技术有潜力大幅扩展转基因植物的生长范围，那它对家畜的影响甚至还要更加深远。我们在第二章已经看到，传统转基因技术对牲畜的影响几乎为零。与转基因农作物的情况类似，政治上的反对声音在这里也起到了一定的作用。20世纪90年代中期的传统遗传工程所培育出的转基因猪似乎曾有机会在商业上大获成功，可最终还是由于它们人造的本质碰了壁。这些猪是由加拿大圭尔夫大学的塞西尔·福斯伯格（Cecil Forsberg）的团队做出的，他们用传统转基因方法使猪表达植酸酶，这种酶一般是由牛等反刍动物中的肠道菌群产生，[注]可以分解植物中含磷的植酸。正常的猪体内没有这些菌群，因此需要在它们的饲料中补充磷酸盐。在用于产生这种转基因猪的基因构件中，人们把编码植酸酶的基因与一个有组织特异性的小鼠基因的启动子连在一起，使这种酶只在猪的唾液腺中生成和分泌。

福斯伯格把这个转基因猪的品种命名为“环保猪”，因为它排出的粪便中磷的含量更低，而磷对环境的影响可谓臭名远扬，它会渗透到养猪场下面的地下水中，导致当地溪流和湖泊的藻类暴发。[注]他还声称，环保猪更经济实惠，因为人们不需要额外花钱购买无机磷或者植酸酶加到饲料里，来确保猪获得必需的磷元素。但由于反转人士的反对，将环保猪用于商业用途的申请没有获得批准。反转人士争辩道，如果环保猪被批准用于人类食用，由于它们低磷的粪便，“农业生产者（就会）有借口把它们放到更密集的设施中”，加利福尼亚大学戴维斯分校研究转基因技术的商业应用的艾莉森·范埃宁纳姆（Alison Van Eenennaam）如是说。[注]这些反对声音意味着，2011年，资助这个课题的安大略猪肉生产商市场委员会撤回了资金。研究者无法在业界找到其他后盾，别无选择，只能终止课题。福斯伯格说：“这些猪很健康，我们改造的目标也在它们身上实现了。它们只是没有达到社会的要求。”[注]

还有一个转基因动物的课题，也产生了具有潜在重要性的商业产品，但后来也搁浅了，它就是超级三文鱼。这种鱼产生于1989年，被它的创造者，纽芬兰纪念大学的加思·弗莱彻（Garth Fletcher）和同事，命名为水优基改三文鱼。研究者把大鳞大马哈鱼的生长激素基因和一种长得像鳗鱼的大洋鳕鱼的一个高活性的DNA调控元件拼在一起，并把生成的基因构件导入了大西洋鲑鱼的受精卵中。[注]由此得到的转基因三文鱼长到能贩卖的大小所用的时间是常规饲养的品种的一半，消耗的总饲料量也减少了25%。为了使这种鱼被批准销售，研究者必须证明这种三文鱼的肉与正常的鱼有相同的组成成分。而且，为了防止转基因三文鱼逃逸并与野生鱼交配，所

有的转基因三文鱼都是不育的雌性，爱德华王子岛上饲养它们的水塘也与大海有物理屏障。2010年的一份环境影响评估报告认可了这些安全措施，认为水优基改三文鱼的繁育应该不会危害野生鱼。在多年的推迟之后，2015年11月，美国食品药品监督管理局终于批准了这种三文鱼进入市场。[注]然而，由于强烈的反对运动，65家超市和7家海鲜公司与餐馆已经签署了不贩卖转基因三文鱼的保证书。“我们不想让全世界都知道爱德华王子岛是‘科学怪鱼’的故乡。”利奥·布罗德里克说，他是一名住在该岛的退休教师，赶到了马里兰抗议美国食品药品监督管理局对这种三文鱼的批准销售。[注]

我们已经看到，基因组编辑技术和过去的转基因技术的主要不同点是，它能够产生一个或多个基因的精准改变，同时不会导致基因组中其他改变。它价格低廉、高效，几乎可应用于所有动物物种。所以，这些特点会不会使这项新技术以与传统转基因技术不同的方式，对畜牧业的发展产生重大的影响呢？

无角母牛和肌肉公牛

最近有一项研究很好地证明了人们正如何把基因组编辑技术应用于畜牧业。在这项研究中，科学家用基因组编辑技术培育了肌肉含量更高的巴西内罗门牛。这项研究是由明尼苏达大学的斯科特·法伦克鲁格（Scott Fahrenkrug）领导的，他们与爱丁堡的罗斯林研究所以及得克萨斯农工大学合作，把比利时蓝白花牛（一种笨重却产出异常多精瘦肉的牛）基因组中的一个基因突变引入了瘦长但耐热的内罗门牛中。[注]这个基因突变可以阻碍“肌肉生长抑制素”这种蛋白质的产生，所以可以提高肌肉量。内罗门牛有了这个突变之后，既可以提供品质上乘的肉，也可以在巴西等无法饲养比利时蓝白花牛的炎热国家饲养。从事畜牧业的人对此很感兴趣，世界上最大的种畜供应商，英国Genus公司为此项研究提供了部分资金支持。乔纳森·莱特纳（Jonathan Lightner）是Genus公司研发部的负责人。“我们还没太意识到遗传工程带来的机遇，”他说，“但这种能把牛的特征移来移去的新技术很可能会带来翻天覆地的变化。”[注]

Genus公司资助法伦克鲁格的另外一个课题，是把在安格斯肉牛中发现的一个自然产生的使牛不长角的突变转入能大量产奶的品种，比如黑白相间的荷斯坦牛（见图6–1）。法伦克鲁格是在看了一个给奶牛去角的视频后开始这个课题的。视频中，农场工人正用烙铁把小牛的牛角烧掉，这头年幼的荷斯坦小母牛因此不停地呻吟、跳跃。[注]因为牛角对养牛工人可能会造成危险，去角是农场的常规操作，而如果把安格斯牛的突变引入荷斯

坦牛中，就不必要进行这样的操作了。课题的投资人之一道格拉斯·基斯（Douglas Keeth）说，他的曾祖母就是被奶牛用角顶死的。“我年轻时在农场工作，我们会用机械方法给牛去角。做了100头牛之后，就是血流成河了，”他说，“这种场景电视都不能播。”注莱特纳认为，因为这个课题有减轻动物痛苦的潜力，公众对待它的态度可能会比以往的转基因实验更正面一些。“这可能会给我们一个开启另一种关于公众接受度的对话和另一种监管制度的机会，”他说，“这不是什么发光的鱼，这是一种不需要被去角的奶牛。”注

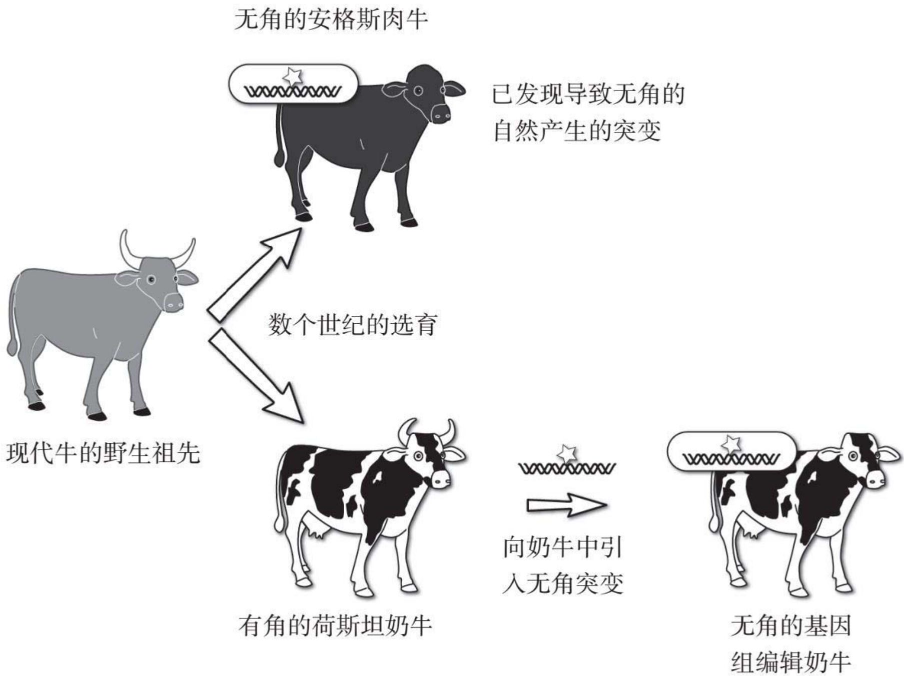


图**6–1** 通过引入自然产生的突变来创造无角奶牛

养牛的农户对此也有兴趣，但他们对于基因组编辑技术的潜力也很谨慎。美国荷斯坦协会的研发部门负责人汤姆·劳勒（Tom Lawlor）觉得这项技术“非常酷”，注但他也相信很多牛奶生产商害怕遗传工程。“这项科技绝对有前景，效果好像也不错，但我们可能不会一下子就进入这个领域，还是慢慢来吧，因为我们害怕消费者会误解，”他说，“可以说我们是如履薄冰，因为我们的产品是牛奶，是健康的象征。”注劳勒也提到其他解决无角奶牛问题的科学行动，比如“千牛基因组计划”。这个计划已经解码了234种奶牛的基因组，包括瑞士弗莱维赫牛、荷斯坦牛、娟珊牛等，意味

着育种者可以在牛出生时就准确地了解它的遗传背景。这些品种中的一些天生无角的牛因此也是重点关注对象，而这种遗传选择的策略可能也比直接遗传改造的争议性小一些。注

基因组编辑技术还有一类很有潜力的应用，即用于开发对疾病具有抗性的动物。比如有一种病叫非洲猪瘟，是由一种传染性很强的猪病毒引起的。它的症状表现为高烧、食欲下降、皮肤和内脏器官出血，患病的猪平均会在2~10天内死亡。注这种病曾经只出现在非洲，但1957年，葡萄牙里斯本出现了病例，随后它在伊比利亚半岛发展了起来，20世纪80年代期间，它在法国、比利时等欧洲国家有一些零星的暴发。西班牙和葡萄牙在1990年中期通过大规模屠宰的方法根除了这种瘟疫，但2012—2015年，立陶宛、乌克兰、波兰、拉脱维亚等地又有瘟疫暴发的新闻出现，因此这种瘟疫仍对欧洲各地的家猪构成严重的威胁。注与家猪对这种病毒的剧烈反应相反，野生疣猪所受的影响要小得多。这是因为一个参与免疫应答的基因“核因子κB3”的不同，它的活性在疣猪中比在家猪中低得多。讽刺的是，这个基因的低活性在非洲猪瘟的感染中变成了好处。根据罗斯林研究所的西蒙·利利科（Simon Lillico）所说，在家猪中“免疫系统对一个其实不是很有害的东西做出了粗暴的、过度的反应”，而“疣猪也会被感染，但不会暴毙”。注

以上说的是自然情况，而最近利利科的同事布鲁斯·怀特洛（Bruce Whitelaw）用CRISPR/CAS9培育了带有疣猪基因改变的家猪。在2015年夏天开始的一项临床试验中，研究者让12头转基因猪和12头正常猪接受病毒感染，测试两组的致死率和传播率，并评估转基因猪的表现是不是好一些。怀特洛相信，与培育体型更大、产更多肉的家畜相比，创造抗病动物的做法或许能因其在动物福利方面的好处而最终被公众接受。“我们不是试图做出巨猪，而是想做出更健康的猪，”他说，“要是有人说‘不，我不想让动物更健康’，那我可真是大跌眼镜了。”注怀特洛称，农民很欢迎以疾病抗性为目的的研究，因为不像大小和生育力等特征，疾病抗性几乎是不可能用传统育种方法得到的。怀特洛说，在他最近的一次演讲中，一名立陶宛农民的第一个问题就是“我什么时候能买到这些猪”。注如果临床试验取得成功的话，下一步就是向美国食品药品监督管理局申请将其用于商业用途的许可。“我们需要把这些动物转化为产品，”怀特洛说，“如果它们表现出抗性，我们就会去找管理者。我们的限制就不再是技术上的了，而是法律上的。”注

最后，还有一类基因组编辑技术的潜在应用值得一提，它表明这项技术可能会以更间接的方式提高家畜的养殖。布里斯班的昆士兰科技大学的罗伯

特·斯佩特（Robert Speight）在用CRISPR/CAS9来给平常用作家畜饲料添加剂的酵母“填鸭”。[注]“它还是人们平常添加的那种酵母，但我们在尝试上调它内部的一个酶，来辅助消化，”他说，“我们真正想看到的是饲料中尽可能多的能量和营养进入动物体内，被转化成肉类蛋白质。”[注]斯佩特的这项研究现在格外有现实意义，因为近几年来，昆士兰地区严重干旱，当地农民对饲料添加剂用得越来越多，好让它们仅剩的牲畜能够存活。[注]

专利的压力

我们在本章中提到的这些例子在动物福利方面可以被看作良性的，甚至有益的，这可能有助于大众和决策者接受对家畜进行基因组编辑的做法，但有些人计划做的事情看起来更有问题一些。比如，加利福尼亚大学戴维斯分校的巴勃罗·罗斯（Pablo Ross）想用基因组编辑技术产生只生雄性后代的牛。他说：“公牛比母牛长得更快，在牛肉生产中我们更想要公牛。”[注]而斯科特·法伦克鲁格正在计划把一个基因改变引入肉牛，来阻碍它们的性成熟。[注]这种做法会让牛在屠宰前增肥的速度变快，但可能会让大众感到不安，认为这样的技术进步是进一步把牛变成产肉机器，完全不考虑动物权益的做法。农民可能也会对此持有负面态度，把它当作巨型公司对农业生产施加的又一层控制，因为这种不能性成熟的牛无法在农场中繁育后代，只能从公司购买。确实，这项应用的专利文件就写明，这种方法可以让基因组编辑公司持续售卖这些动物，不需要考虑“无法控制的买家繁育行为”的风险。[注]

事实上，如果基因组编辑真的成为畜牧业的常规组成部分，所有权的问题可能会很突出。一些农民对于为基因组编辑项目申请专利的做法很警惕，他们已经对于农作物种子获取渠道受到专利限制这一点忧心忡忡了。“他们可以拿走我的牛的精液，编辑它的基因，申请专利，最后把农民耍得团团转，”在加拿大安大略省彼得伯勒市繁育无角牛的罗伊·麦格雷戈说，“他们不应该被允许这样做的。”[注]另一方面，像斯科特·法伦克鲁格这样的家畜基因组编辑的先驱则指出，人们向这些项目投入了巨额的时间和金钱，应该得到一些回报。随着这项技术在畜牧业中逐渐成熟，这种争论无疑将会愈演愈烈。

还可能在未来产生争议的一点是，这项技术是否只能用来进行法伦克鲁格口中的“分子育种”（即把同一个物种中一个品种的自然突变转入另一个品

种），还是可以进行更加激进的改造。2015年6月，韩国首尔大学金真秀和中国延边大学的尹熙俊共同领导的团队培育出有正常猪双倍肌肉量的猪。事实上，他们所去除的肌肉生长抑制素基因，正是在比利时蓝白花牛等牛品种中发现的那个基因，但在猪中一般没有这个基因突变。金真秀和尹熙俊认为，他们这种“遗传健身”过的猪可能会有商业价值，尤其是现在中国猪肉的消耗量正在上升。初期研究显示，这些猪有很多肉牛的优点——肉更瘦，每头猪产的肉也更多。然而，猪崽的大小异常导致了分娩困难，而且32头转基因猪中只有13头能活到8个月大，只有两头活到了现在，其中只有一头还处于健康状态，这意味着在猪中敲除肌肉生长抑制素基因会产生一些副作用。研究者相信，如果他们把这种猪的精子卖给农民，用于给正常的母猪授精，这样产生的后代中额外增加的肌肉量是原来的一半，就不会有这些健康问题了。这种方法能否满足中国对伦理、健康和安全的考虑仍待观察，但这个课题表明，即使我们在某个物种的野外品种中找到了一个突变，如果要把它转入另一个物种的话，我们还需要认真考虑潜在的副作用。

虽然基因组编辑技术在农业中的实际应用还可能面临很多政治上的阻碍，斯科特·法伦克鲁格深信，这项技术是农业的未来。他说：“人们将会对我说，‘你意识到这改变了一切，对吗’，因为它确实改变了一切。基因组就是信息，我们所做的是信息技术。我们已经从能够阅读基因组发展到能够改写它。”正由于基因组编辑技术的这种前所未有的操控生命的能力，它的影响注定会延伸到未来社会的每个角落。它的作用，人们在医学中已经感觉到了。

---

1. 美食酒吧（gastro–pub），是一种供应高级餐厅级别菜式的酒吧。——译者注
2. 圣米凯莱农业研究所，现更名为埃德蒙·马赫基金会（Edmund Mach Foundation）。——译者注
3. A green and pleasant land, Country Lovers, ＜http://www.countrylovers.co.uk/places/histland.htm＞ (2011).
4. Slater, G., How the English people became landless, Who Owns the World, ＜http://homepage.ntlworld.com/janusg/landls.htm＞ (1913).
5. History of food, Johns Hopkins Center for a Liveable Future, ＜http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/teaching-the-food-system/curriculum/_pdf/History_of_Food-Background.pdf＞ (2008).

6. History of food, Johns Hopkins Center for a Liveable Future, <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/teaching-the-food-system/curriculum/_pdf/History_of_Food-Background.pdf> (2008).

7. Hickman, M., the end of battery farms in Britain: but not Europe, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/uk/home-news/the-end-of-batteryfarms-in-britain--but-not-europe-6281802.html> (2011).

8. Levitt, t., Us-style intensive farming isn't the solution to China's meat problem,The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/blog/2014/mar/03/usintensive-farming-chinas-meat-problem> (2014).

9. Levitt, t., Us-style intensive farming isn't the solution to China's meat problem,The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/blog/2014/mar/03/usintensive-farming-chinas-meat-problem> (2014).

10. Williams, Z., twenty-five years of the gastropub: the revolution that saved British boozers, The Guardian, <http://www.theguardian.com/lifeandstyle/2016/jan/27/25-years-gastropub-revolution-saved-british-boozers-eagle-10-best> (2016).

11. Odland, s., Why are food prices so high? Forbes, <http://www.forbes.com/sites/steveodland/2012/03/15/why-are-food-prices-so-high/#2715e4857a0b6c0ef6634575>(2012).

12. Butler, P., Britain in nutrition recession as food prices rise and incomes shrink,The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2012/nov/18/breadline-britainnutritional-recession-austerity> (2012).

13. Firger, J., Is cheap food to blame for the obesity epidemic? CBS News, <http://www.cbsnews.com/news/is-cheap-food-to-blame-for-the-obesity-epidemic/> (2014).

14. Levitt, t., Us-style intensive farming isn't the solution to China's meat problem,The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/blog/2014/mar/03/usintensive-farming-chinas-meat-problem> (2014).

15. Briney, A., Green revolution, About Education, <http://geography.about.com/od/globalproblemsandissues/a/greenrevolution.htm> (2015).

16. Could gene editing help eradicate world hunger? Futurism, <http://futurism.com/could-gene-editing-help-eradicate-world-hunger/> (2015).

17. Rotman, d., why we will need genetically modified foods,MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013)

18. Garber, K., How global warming will hurt crops, U.S. News, <http://www.usnews.com/news/articles/2008/05/28/how-global-warming-will-hurt-crops> (2008).

19. Rotman, d., why we will need genetically modified foods,MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013)

20. Garber, K., How global warming will hurt crops, U.S. News, <http://www.usnews.com/news/articles/2008/05/28/how-global-warming-will-hurt-crops> (2008).

21. Rotman, d., why we will need genetically modified foods,MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013)

22. Rotman, d., why we will need genetically modified foods,MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013)

23. Rotman, d., why we will need genetically modified foods,MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013)

24. Bawden, t. and Wright, o., Exclusive: the agricultural revolution — UK pushes Europe to embrace GM crops, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/uk/politics/exclusive-the-agricultural-revolution--uk-pushes-europe-toembrace-gm-crops-8654595.html> (2013).

25. Why antibiotic resistance genes? GMO Compass, <http://www.gmo-compass.org/eng/safety/human_health/45.antibiotic_resistance_genes_transgenic_plants.html> (2015).

26. Bortesi, L. and Fischer, R., the CRIsPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. Biotechnology Advances 33: 41–52 (2015).

27. Regalado, A., duPont predicts CRIsPR plants on dinner plates in five years,MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/news/542311/dupontpredicts-crispr-plants-on-dinner-plates-in-five-years/> (2015)

28. Regalado, A., duPont predicts CRIsPR plants on dinner plates in five years,MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/news/542311/dupontpredicts-crispr-plants-on-dinner-plates-in-five-years/> (2015)

29. Cyranoski, d., CRIsPR tweak may help gene-edited crops bypass biosafety regulation, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-tweak-may-help-geneedited-crops-bypass-biosafety-regulation-1.18590> (2015).

30. Cyranoski, d., CRIsPR tweak may help gene-edited crops bypass biosafety regulation, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-tweak-may-help-geneedited-crops-bypass-biosafety-regulation-1.18590> (2015).

31. Irish potato famine, The History Place, <http://www.historyplace.com/worldhistory/famine/begins.htm> (2000).

32. Irish potato famine, The History Place, <http://www.historyplace.com/worldhistory/famine/begins.htm> (2000).

33. Donnelly, J., the Irish famine, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/british/victorians/famine_01.shtml> (2011).

34. GM potato ‘immune to blight’, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/10643226/GM-potato-immune-to-blight.html> (2014).

35. GM potato ‘immune to blight’, The Telegraph, <http://

www.telegraph.co.uk/news/science/10643226/GM-potato-immune-to-blight.html> (2014).

36. Maralit, A., Banana extinction is in the horizon once more, Food World News,<http://www.foodworldnews.com/articles/44617/20151016/banana-cultivargros-michel-cavendish-panama-disease-tropical-race-4-tr4-banana-the-fate-ofthe-fruit-that-changed-the-world-dan-koeppel-international-institute-of-tropicalagriculture.htm> (2015).

37. Cyranoski, d., CRIsPR tweak may help gene-edited crops bypass biosafety regulation, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-tweak-may-help-geneedited-crops-bypass-biosafety-regulation-1.18590> (2015).

38. Talbot, d., Chinese researchers stop wheat disease with gene editing, MIT Tech nology Review, <http://www.technologyreview.com/news/529181/chinese-researchersstop-wheat-disease-with-gene-editing/> (2015).

39. Talbot, d., Chinese researchers stop wheat disease with gene editing, MIT Tech nology Review, <http://www.technologyreview.com/news/529181/chinese-researchersstop-wheat-disease-with-gene-editing/> (2015).

40. CRIsPR cripples plant viruses. Nature 526: 8–9 (2015).

41. Zhang, d., Li, Z. and Li, J.-F., Genome editing: new antiviral weapon for plants.Nature Plants 1, 15146 (2015).

42. Baggaley, K., Restoring crop genes to wild form may make plants more resilient,Science News, <https://www.sciencenews.org/article/restoring-crop-genes-wildform-may-make-plants-more-resilient> (2014).

43. Baggaley, K., Restoring crop genes to wild form may make plants more resilient,Science News, <https://www.sciencenews.org/article/restoring-crop-genes-wildform-may-make-plants-more-resilient> (2014).

44. Baggaley, K., Restoring crop genes to wild form may make plants more resilient,Science News, <https://www.sciencenews.org/article/restoring-crop-genes-wildform-may-make-plants-more-resilient> (2014).

45. Baggaley, K., Restoring crop genes to wild form may make plants more resilient,Science News, <https://www.sciencenews.org/article/restoring-crop-genes-wildform-may-make-plants-more-resilient> (2014).

46. Regalado, A., A potato made with gene editing, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/536756/a-potato-made-with-gene-editing/>(2015).

47. Regalado, A., A potato made with gene editing, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/536756/a-potato-made-with-gene-editing/>(2015).

48. Ward, A., Progress in peanut allergy trials raises hopes, Financial Times, <http://www.ft.com/cms/s/0/4c4bedaa-18da-11e5-a130-2e7db721f996.html#axzz3pCw2Kd3G> (2015).

49. Novella, s., CRIsPR and a hypoallergenic peanut, Neurologica, <http://theness.com/neurologicablog/index.php/crispr-and-a-hypoallergenic-peanut/> (2015).

50. Novella, s., CRIsPR and a hypoallergenic peanut, Neurologica, <http://theness.com/neurologicablog/index.php/crispr-and-a-hypoallergenic-peanut/> (2015).

51. Pollack, A., that fresh look, genetically buffed,New York Times, <http://www.nytimes.com/2012/07/13/business/growers-fret-over-a-new-apple-that-wontturn-brown.html?pagewanted=1&_r=2&adxnnl=1&adxnnlx=1389618142std7jyKAZK9XnVtqjt (2012).

52. Pollack, A., that fresh look, genetically buffed,New York Times, <http://www.nytimes.com/2012/07/13/business/growers-fret-over-a-new-apple-that-wontturn-brown.html?pagewanted=1&_r=2&adxnnl=1&adxnnlx=1389618142std7jyKAZK9XnVtqjt (2012).

53. Pollack, A., that fresh look, genetically buffed,New York Times, <http://www.nytimes.com/2012/07/13/business/growers-fret-over-a-new-apple-that-wontturn-brown.html?pagewanted=1&_r=2&adxnnl=1&adxnnlx=1389618142std7jyKAZK9XnVtqjt (2012).

54. Nagamangala Kanchiswamy, C., sargent, d. J., Velasco, R., Maffei, M. E. and Malnoy, M., Looking forward to genetically edited fruit crops. Trends in Biotechnology 33: 62–4 (2015).

55. Pollack, A., By ‘editing’ plant genes, companies avoid regulation, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/01/02/business/energy-environment/a-gray-area-in-regulation-of-genetically-modified-crops.html> (2015)

56. Araki, M., Bioethicist calls for tighter regulation of non transgenic gene edited crops,Genetic Literacy Project, <http://www.geneticliteracyproject.org/2015/03/02/bioethicistcalls-for-tighter-regulation-of-non-transgenic-gene-edited-crops/> (2015).

57. Nuccitelli, d., Global warming deniers are an endangered species, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/climate-consensus-97-percent/2015/jul/22/global-warming-deniers-are-an-endangered-species> (2015).

58. Nuccitelli, d., Global warming deniers are an endangered species, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/climate-consensus-97-percent/2015/jul/22/global-warming-deniers-are-an-endangered-species> (2015).

59. Milman, o., James Hansen, father of climate change awareness, calls Paris talks ‘a fraud’, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/2015/dec/12/james-hansen-climate-change-paris-talks-fraud> (2015).

60. Abraham, J., More evidence that global warming is intensifying extreme weather,The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/climate-consensus-97per-cent/2015/jul/01/more-evidence-that-global-warming-is-intensifyingextreme-weather> (2015).

61. Rotman, d., why we will need genetically modified foods,MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013)

62. Lopez-Arredondo, d., Gonzalez-Morales, s. I., Bello-Bello, E., Alejo-Jacuinde, G.and Herrera, L., Engineering food crops to grow in harsh

environments. F1000Res 4: 651 (2015).

63. Rotman, d., why we will need genetically modified foods,MIT Technology Review,<http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013)

64. Gowik, U. and Westhoff, P.,the path from C3 to C4 photosynthesis. Plant Physiologist 155: 56–63 (2011).

65. Pollack, A., By ‘editing’ plant genes, companies avoid regulation, New York Times,<http://www.nytimes.com/2015/01/02/business/energy-environment/a-gray-area-in-regulation-of-genetically-modified-crops.html> (2015)

66. Rotman, d., why we will need genetically modified foods,MIT Technology Review,<http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013)

67. Akst, J., designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/40081/title/designer-Livestock/> (2014).

68. Akst, J., designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/40081/title/designer-Livestock/> (2014).

69. Akst, J., designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/40081/title/designer-Livestock/> (2014).

70. Akst, J., designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/40081/title/designer-Livestock/> (2014).

71. Akst, J., designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/40081/title/designer-Livestock/> (2014).

72. Ledford, H., salmon approval heralds rethink of transgenic animals, Nature News,527: 417–18 (2015).

73. Borrell, B., Why won't the government let you eat superfish? Bloomberg Business, <http://www.bloomberg.com/bw/articles/2014-05-22/aquadvantage-gmsalmon-are-slow-to-win-fda-approval> (2014).

74. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

75. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

76. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

77. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

78. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

79. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

80. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

81. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

82. Sanchez-Vizcaino, J. M., Mur, L., Gomez-Villamandos, J. C. and Carrasco, L., An update on the epidemiology and pathology of African swine fever. Journal of Comparative Pathology 152: 9–21 (2015).

83. Sanchez-Vizcaino, J. M., Mur, L., Gomez-Villamandos, J. C. and

Carrasco, L., An update on the epidemiology and pathology of African swine fever. Journal of Comparative Pathology 152: 9–21 (2015).

84. Devlin, H., Could these piglets become Britain's first commercially viable GM anmals? The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/couldthese-piglets-become-britains-first-commercially-viable-gm-animals> (2015)

85. Devlin, H., Could these piglets become Britain's first commercially viable GM anmals? The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/couldthese-piglets-become-britains-first-commercially-viable-gm-animals> (2015)

86. Devlin, H., Could these piglets become Britain's first commercially viable GM anmals? The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/couldthese-piglets-become-britains-first-commercially-viable-gm-animals> (2015)

87. Devlin, H., Could these piglets become Britain's first commercially viable GM anmals? The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/couldthese-piglets-become-britains-first-commercially-viable-gm-animals> (2015)

88. Zonca, C., new gene editing technology helps to beef up livestock nutrition, ABCRural, <http://www.abc.net.au/news/2015-08-17/new-gene-editing-technology-helpsto-beef-up-livestock-nutrition/6703166> (2015).

89. Zonca, C., new gene editing technology helps to beef up livestock nutrition, ABCRural, <http://www.abc.net.au/news/2015-08-17/new-gene-editing-technology-helpsto-beef-up-livestock-nutrition/6703166> (2015).

90. Rogers, E., drought-affected north Queensland farmers receive thousands of dolars through crowdfunding, ABC Rural, <http://www.abc.net.au/news/2015-12-03/drought-stricken-north-queensland-farmers-turn-to-crowdfunding/6998544>(2015).

91. Ortiz, E., First genetically edited cows arrive at UC davis, Center for Genetics and Society, <http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=9062> (2015).

92. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

93. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

94. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

95. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

96. Cyranoski, d., super-muscly pigs created by small genetic tweak, Nature News, <http://www.nature.com/news/super-muscly-pigs-created-by-small-genetictweak-1.17874> (2015).

97. Cyranoski, d., super-muscly pigs created by small genetic tweak, Nature News, <http://www.nature.com/news/super-muscly-pigs-created-by-small-genetictweak-1.17874> (2015).

98. Regalado, A., on the horns of the GMo dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).



第七章
新型基因疗法

在发达国家，我们很容易忘记现代医学有多么神奇：疫苗和抗生素，麻醉药和止痛药，激光和微创手术，治疗糖尿病和心脏病的药物，全身成像设备……不胜枚举。其实，世界上很多地方的情况与此非常不同——地球上仍有多达1/3的人口无法得到最基本的医疗服务，[注]对于其中几十亿人，医疗服务的缺乏又与食物、清洁水源和卫生设施的缺乏交织在一起。由此不难理解，为什么疟疾、肺结核、霍乱甚至营养不良，仍然是很多贫穷地区的主要死亡原因。HIV又是一个可怕的负担，它在撒哈拉以南的非洲极度高发，现在是世界上最大的感染性杀手。[注]这就是为什么虽然全球的预期寿命呈上升态势，但发展中国家的预期寿命仍然顽固地处在较低水平。美国人的平均寿命是79岁，而赞比亚人只有55岁。[注]

即使是在发达国家，在医疗健康方面也存在严重的不平等现象。马丁·路德·金的发言“在所有的不平等中，医疗保障的不公正是最令人震惊和最不人道的”距今已有半个世纪，[注]但美国仍有数以百万计的人因为负担不起医疗保险，无法获得适当的医疗服务。少数族裔尤其容易受到影响，世界卫生组织的报告显示，美国黑种人女性所生的婴儿的死亡率是其他婴儿的1.5~3倍。[注]即使是在有公共资金资助的国家健康体系（NHS）的英国，健康和收入仍然有着切实的关联。英国健康平等研究所最近的一项研究发现，英国生活条件最好的和最差的人群的平均寿命差距是7年，但在伦敦，这个差距上升到17年，而在格拉斯哥，这个差距居然是28年。[注]

这些统计数据表明，虽然我们在过去一个世纪中在医学上取得了惊人的技术进步，但如果在造成健康问题的社会不平等方面没有同步的重视，这些进步也没有意义。然而，如果我们忽视开发新的医疗技术的重要性，也是同等错误的。虽然我们的现代医学取得了诸多进展，但在很多方面我们仍

然停滞不前。尽管我们对癌症分子基础的理解有了重要的进步，但现在治疗癌症的主要方法还是粗暴的手术移除，或是化疗、放疗，而它们对正常细胞和组织有严重的副作用，有时甚至会造成生命危险。注而对于阿兹海默症或者其他种类的痴呆症，这些脑退行性疾病在80岁以上的人中每6个就有一人患病，尽管最近我们对这些疾病有了更深的理解，但它们基本上还是无法治疗的。注

像我们在第三章看到的，虽然现在有很多种治疗精神分裂、双相情感障碍或抑郁症等心理疾病的药物，但它们仍只是“钝刀子”。很多精神病学家承认，这些药只能治疗一些症状，而不能治疗真正的病因。我们对于现代医学最有力的工具之一——抗生素还能依赖多久，也是一个令人忧虑的问题。英国的首席医务官萨莉·戴维斯（Sally Davies）最近发出警告说，有抗生素耐受力的细菌是威胁我们的“定时炸弹”，可能会让我们的医疗水平一夜间回到19世纪。注

单基因疾病

我们新发现的基因组编辑技术如何改变这些情况呢？在第五章我们已经看到，这项技术推动生物科学研究的潜力，已经让很多人非常激动。基因组编辑技术不仅使我们能够在体外培养的人细胞中研究基因的功能，也极大地加速了产生基因敲除和敲入小鼠的过程，还让我们能够在从猪到灵长类动物等各种哺乳动物中建立起人类疾病和健康的模型。注另外，光遗传学等脑研究的新方法正在革新我们对于这些动物的大脑如何运转、如何出错的理解。注

通过动物模型，这些新的进展增强了我们对人体以及各种疾病的理解，我们也可以用这些信息来设计新的诊断和治疗方法。但是，基因组编辑技术也许可以更直接地对人类健康和疾病产生影响，比如基因组编辑技术可以作为一种治疗手段，用在我们人类自己身上吗？为了评估这种可能性，首先我们要考虑，对于人类基因组及其与人类疾病的关联的现有理解，其次我们要讨论，修改活人的基因组有什么操作上的困难。

在第一章已经看到，我们对于理解生物的基因和性状之间的联系，是如何因孟德尔在豌豆中首次发现隐性遗传规律和显性遗传规律而初现雏形。注孟德尔遗传规律对于人类中的单基因遗传病也适用：显性的亨廷顿病在患病家族中的每一代都会出现，而隐性的囊性纤维化则可以从健康的“携带者”双亲遗传而来。血友病和杜兴氏肌营养不良的遗传则是这种规律轻微的变体，它们是由X染色体的基因缺陷所决定的隐性遗传病。因为

男性只有一条X染色体，这类疾病一般在男性中发病，女性只为携带者。20世纪80年代中期，遗传学迈出了重要的一步——人们发现了与囊性纤维化、亨廷顿病和杜兴化肌营养不良有关的基因。自那以来，又有更多的以孟德尔遗传规律遗传的人类疾病被与特定基因联系到一起。[注]快速且经济的“下一代”DNA测序技术的发明，进一步加速了与此类疾病有关的遗传缺陷的发现。最近的一项调查显示，目前已经有近3 000个基因缺陷被与孟德尔遗传规律的疾病联系到一起。[注]虽然这些都是罕见病，但加在一起，人们估计它们仅在美国就影响约2 500万人。[注]

自从首次发现基因和人类疾病的关系以来，能够改正具有“缺陷的”基因就一直是医学界的梦想。然而，像我们在第二章看到的，即使对于研究得比较清楚的单基因疾病，基于传统转基因方法的基因疗法也远非一个成功的故事，其中的障碍主要有两个，[注]其中一个是，把基因构件送到身体组织内并让它穿过细胞膜的困难。虽然病毒可以有效地把基因构件运入细胞，但使用病毒本身会有一定的风险。另一个困难是缺少一种能够精确修改目标细胞基因组的技术。传统的基因疗法意味着要把一个外源DNA构件随机插入宿主细胞的基因组，这样做有可能会扰乱宿主的基因组，比如可能会激活原癌基因（即导致癌症的基因），对身体造成破坏。而且，它只对治疗囊性纤维化这样由缺少某个基因产物而导致的隐性遗传病有用，却不能治疗亨廷顿病等显性遗传病，因为显性遗传病是因为有缺陷的基因产物扰乱了正常的细胞功能而导致的。

因为基因组编辑技术，特别是正迅速跻身主流技术行列的CRISPR/CAS9，还是非常新的发明，对于它能否作为治疗人类疾病的一种策略，我们的评估还处于最初阶段，它的全部潜力尚待发掘。不过，我们已经看到了一些很有希望的迹象。虽然基因组编辑技术的医疗潜力目前还主要是在小鼠模型中证明的，但令人鼓舞的是，现在在治疗儿童白血病方面已经有了一些正在进行的临床试验，最近还有一个治疗成功的病例，我们在“新的癌症药方”一节中将会讨论到。目前，科学家正在探索的方法主要有两种。第一种，我们可以用基因组编辑技术在体外修改细胞。这种方法比较容易控制和实现，但它的应用只局限于骨髓细胞等少数几种细胞类型，能治疗的疾病类型也只局限于血液或循环系统的疾病。第二种，人们正在利用基因组编辑技术来对体内的细胞进行打靶。虽然这种方法开启了用基因组编辑技术可以修正几乎任何类型遗传病的可能性，但它在技术上要困难得多。

第一个证明基因组编辑技术临床潜力的动物研究是中国科学院上海生命科学研究院的李劲松团队进行的。2013年12月，他们用CRISPR/CAS9在患有白内障的小鼠模型中对一个基因突变进行打靶。[注]这种小鼠的晶状体蛋白γC基因中有一个自然产生的突变，而这个蛋白质是眼睛中晶状体的重

要组成成分，所以这些小鼠在年龄很小时就会得白内障。但是，用基因组编辑技术在这个突变体的受精卵中改正晶状体蛋白γC的突变之后，1/3的后代得以在不患白内障的情况下长大。李劲松承认，这项技术的效率比较低，“而且，对于临床治疗来说，效率应该达到100%”。[注]然而，这项发现已经让杜克大学的遗传学家查尔斯·格斯巴赫（Charles Gersbach）印象深刻，他评论道：“这项研究显著的地方在于它把CRISPR的应用带到了下一个阶段。在这项研究中，它正在纠正导致疾病的突变。”[注]

然而，李劲松研究的局限性在于他们对突变的修改是在胚胎中完成的，而不是在成年的动物中。然而，在成年小鼠中应用基因组编辑技术的想法在2014年3月被麻省理工学院的丹尼尔·安德森（Daniel Anderson）及其同事实现了。他们报告称，他们在小鼠中“治愈”了一种罕见的肝病。[注]这种小鼠模型的肝病是由编码肝脏中能分解酪氨酸这种氨基酸的延胡索酰乙酰乙酸水解酶的基因突变导致的。这种病在人群中的发病率约为十万分之一，它会造成肝脏中酪氨酸的积累，最终导致肝衰竭。现在对该病的人类患者的治疗手段主要是低蛋白饮食，还有服用一种叫尼替西农的能够阻止酪氨酸产生的药物，但这些措施只是部分有效。

为了在小鼠中治疗这种疾病，安德森和他的团队把CRISPR/CAS9的构件高压注射入小鼠的血液中，这个基因构件随后被肝脏摄入，在肝脏的一些细胞中改正了它们的基因缺陷。其实，被改正的健康细胞只占全部细胞的1/250，但它们通过增殖，替换掉了患病细胞。这已经足够治愈这个疾病了，它使小鼠在停用尼替西农之后还能存活。“这是一个单核苷酸突变导致的疾病，我们证明了可以通过把CRISPR系统送入成年动物来治愈它，”安德森说，“我们认为，这是很重要的原理上的证明，证明可以用这项技术在动物身上治愈疾病。它最根本的好处是，在修复缺陷时，被改正的是DNA。”[注]不过，他也承认在人体试验之前，这种方法的效率和安全性还需要显著提高。

亨廷顿病是一个著名的单基因脑疾病。[注]这个显性疾病影响的人相对较多——在英国，每10万人中有12人患病。病症开始的时候一般是抽搐和情绪起伏，但很快会发展为全面性痴呆，患者一般在中年死亡。因为患者一般在症状发生前已经生育，这种疾病也会遗传给他们的后代。对导致亨廷顿病的遗传缺陷的发现是在1993年，即人类基因组计划完成的10年前，它代表着现代遗传学的一次胜利。[注]人们发现该病患者的一个叫亨廷顿蛋白的基因有缺陷。这个基因的开头有一段重复的“CAG”序列，正常人中的CAG重复17次左右。每一个CAG编码一种叫谷氨酰胺的氨基酸，所以正常人的亨廷顿蛋白的开头会有17个谷氨酰胺。然而，DNA复制错误会导致

CAG重复数的增加，如果一个人遗传了36次以上的重复，就会罹患亨廷顿病，因为过多的谷氨酰胺会导致亨廷顿蛋白在细胞中聚集，使细胞（尤其是神经元）功能紊乱。

对于亨廷顿蛋白基因缺陷的这一发现曾让人们欢欣鼓舞，大家希望它能够很快带领我们找到治愈这种疾病的方法。不幸的是，它仅仅意味着有患病风险的人现在可以得到遗传诊断，检查他们的亨廷顿蛋白基因中有多少次CAG的重复。对于一个发现自己没有患病可能的人，这当然是个好消息，也可以帮助他们考虑是否要小孩。但是，因为阳性的结果基本上就等同于宣判死刑，大多数有风险的人都选择不进行检测。2010年，接受该项检测并发现自己是阳性的记者夏洛特·雷文（Charlotte Raven）描述了她如何最初“认为接受检测就像度假前查一下天气一样”，注而结果却更像“登机后发现飞机上有一枚炸弹。我觉得非常无助，嫉妒那些大多数不知情的人。我多希望自己对此一无所知”。注

不过随着2015年10月洛桑大学的妮科尔·德格隆（Nicole Déglon）及其同事研究成果的发表，现在的亨廷顿病患者似乎又燃起了一线希望。研究者用表达突变亨廷顿蛋白的病毒感染了两组健康的成年小鼠，其中一组同时注射了表达CAS9酶和针对亨廷顿蛋白基因的向导RNA的病毒。德格隆认为，他们的发现“非常振奋人心”。注仅仅过了三周，两组小鼠就表现出惊人的反差：只用突变亨廷顿蛋白处理的小鼠的脑细胞中有大量聚集的蛋白质，而既注射了突变蛋白质，又注射了CRISPR/CAS9的小鼠则几乎没有，也就是说，基因组编辑技术阻断了几乎90%的突变亨廷顿蛋白质的表达。“达到了大约90%（的阻断表达），这完全改变了这个（亨廷顿病治疗的）故事，”德格隆说，“它开启了新的基于DNA的治疗策略，给人带来的是可以持续一生的好处。”注

事实上，在把这种方法考虑为治疗亨廷顿病人类患者的既安全又有效的方法之前，还有很多需要解决的问题。德格隆的研究中使用的向导RNA既能作用于突变的亨廷顿蛋白质，也能作用于正常的亨廷顿蛋白质。“如果做不到对于突变亨廷顿蛋白质的特异性，这会是一个问题，”纽约州罗切斯特大学的神经科学家阿卜杜勒–拉蒂夫·邦雷（Abdellatif Benraiss）说：“这不是4周或者4个月的治疗，而是一辈子的事。”注因为虽然亨廷顿蛋白的正常生理功能还不明确，但人们认为，它可能会参与细胞中物质运输等重要功能。邦雷说：“虽然过多的亨廷顿蛋白是有害的，但我们还是需要（这个基因的）一个拷贝，让它在人体内完成它的功能。”注另外一个问题是研究中的突变蛋白质是在小鼠内人工表达的。不过，德格隆的团队正在设计能区分正常和突变亨廷顿蛋白基因的向导RNA，让它只对突

变的蛋白起作用。他们也计划在转基因小鼠中测试这个CRISPR/CAS9的方法，这些转基因小鼠和人类患者一样，既有亨廷顿蛋白基因的突变拷贝，也有正常拷贝。德格隆说：“故事才刚开始呢。”[注]

对基因组编辑技术的潜力的一个特别有意思的证明，是人们成功地用CRISPR/CAS9在小鼠模型中治疗了杜兴化肌营养不良。杜兴化肌营养不良是一个单基因隐性遗传病，因为导致此病的抗肌萎缩蛋白的基因缺陷位于X染色体上，这种病一般在男性中发病，因为他们只有一条X染色体，对它上面的基因缺失更敏感。缺失抗肌萎缩蛋白会导致从幼儿时期开始肌肉萎缩。目前，这种灾难性的疾病没有治愈的方法，患者一般在接近20岁时就会死亡。一位杜兴化肌营养不良患儿的父亲发表了一篇文章讲述他如何意识到儿子“永远都不会有机会玩橄榄球，永远不会做爱，永远不会有上大学的那一天，永远无法实现自己的全部潜能”。[注]

在2016年1月的《科学》杂志上，三支来自美国的研究团队各自展示了如何使用CRISPR/CAS9部分修正带有抗肌萎缩蛋白基因突变的小鼠中该基因的表达缺陷。[注]其中一项研究是由杜克大学的查尔斯·格斯巴赫（Charles Gersbach）领导的，他的团队用一种叫腺病毒的病毒把CRISPR/CAS9工具送到突变小鼠的肌肉和血管中。参与此项研究的克里斯·纳尔逊（Chris Nelson）说：“我们已经知道要治疗某些疾病需要改正什么基因，但把基因组编辑工具送到它们需要去的地方是一个巨大的挑战。最好的方法……是利用病毒，因为它们已经花了几十亿年的时间演化，找出了把自己的病毒基因送到细胞中的办法。”[注]

当他们的团队直接把病毒注射到成年小鼠的腿中，小鼠的肌肉力量提高了。注射到血管中时，小鼠的心肺功能也有所提高，[注]这一点很重要，因为心肺器官的衰竭一般是该病年轻患者的死亡原因。另外两项研究分别由哈佛大学和得克萨斯大学西南医学中心的团队完成，也表明了CRISPR/CAS9的处理可以在突变体小鼠中缓解杜兴化肌营养不良的症状，其中一项研究是用在刚出生的小鼠身上，另一项是小鼠胚胎。[注]伦敦的儿童健康研究所和大奥蒙德街儿童医院的阿德里安·思拉舍（Adrian Thrasher）对此评论道，这些研究“从原理上证明了可用于治疗神经肌肉疾病的活体内基因编辑”，但他也指出在这种方法“转化到人类对象”之前，“还有很长一段路要走”。[注]

新的癌症药方

基因组编辑技术的另一个令人激动的方面，是它所带来的治疗癌症等更常见的人类疾病的可能性。癌症可能由抑制性的抑癌基因的丢失或是由原癌基因的激活导致，这两种情况都可能引起异常的细胞生长和肿瘤恶化。注近期研究表明，人群中可能有很多不同的基因突变参与驱动某种癌症的恶化。在2011年一项对女性乳腺癌患者的调查中，在50名患者中的肿瘤中，共检测到1 700多个突变，大多数突变都是某一个人独有的。注“癌症基因组异乎寻常地复杂，”领导此项研究的圣路易斯华盛顿大学的马修·埃利斯（Matthew Ellis）注说，“这解释了我们为什么难以预测突变产生的后果，也难以找到新的疗法。”注现在，快速测序肿瘤基因组并与患者的正常基因组进行比对的“癌症基因组学”技术在不断提高，意味着我们将有可能为一个人找到他/她的癌症的确切分子病因。注但是，既然导致癌症的遗传因素如此多样化，那么使用标准化的药物治疗就有一些问题。有了基因组编辑技术，我们也许可以在肿瘤中改正特定的致癌的DNA缺陷，无论是抑癌基因的缺失还是原癌基因的激活。

2015年3月，墨尔本的沃尔特伊莉莎医学研究所的科学家通过用CRISPR/CAS9敲除人类淋巴癌细胞存活所必需的一个基因，杀死了人类的淋巴癌细胞。这项研究的领导者之一布兰登·奥布里（Brandon Aubrey）说：“我们通过去除维持癌细胞存活的髓样细胞白血病–1基因，杀死了人类的伯基特氏淋巴癌细胞。”注奥布里还是皇家墨尔本医院的血液病学家，虽然这是一项使用体外培养的人类细胞的临床研究，但他认为：“作为一名医生，看到一项新技术有可能在未来给癌症病人的治疗提供新的选择，我对这样的前景感到非常激动。”注参与此研究的另一位研究者，马尔科·赫罗尔德（Marco Herold），对于基因组编辑技术在癌症治疗和关于肿瘤形成的分子基础的研究潜力都持乐观态度，他说：“除了它（基因组编辑技术）在疾病治疗方面非常令人兴奋的潜力之外，我们也表明它可以帮助我们发现致癌基因和‘抑制’癌症形成的基因中的新突变，它将会帮助我们认识这些突变如何启动或如何加速癌症的形成。”注

最令人激动的莫过于2015年11月的新闻，基因组编辑技术似乎成功治愈了一名英国婴儿的白血病。这个故事具有一个电影剧本的全部元素——病危的婴儿，绝望的父母，启用一项具有高度实验性质的新疗法的医生团队。注然而，这是真实事件。孩子的父母莉萨·福利（Lisa Foley）和阿什利·理查兹（Ashleigh Richards），在所有其他的疗法都不奏效的情况下，允许医生用这种新疗法来治疗女儿莱拉的癌症。莱拉于2014年6月出生，出生时7磅注10盎司注，是个健康的女婴。但三个月之后，她的心跳过

快，拒绝吃奶，哭得也异常频繁。注一开始他们以为只是肠胃问题，但血检结果表明，莱拉得了婴儿急性淋巴细胞性白血病。事实上，莱拉的医生说，这是他们见过的情况最恶劣的病例之一。他们立刻给莱拉进行化疗和骨髓移植，试图替换掉她癌性的血细胞。但几轮治疗过后，白血病又复发了。当时，医生告诉莱拉的父母，他们已经用尽了办法，只能用一些姑息治疗减轻她的痛苦。但是，阿什利和莉萨乞求医生不要放弃。“我们不想放弃我们的女儿，让她接受姑息治疗，所以我们请求医生尝试一切办法，即使是从来没有试过的办法。”莉萨说。注

家长的恳求足以使当时大奥蒙德街儿童医院的医生们重新考虑他们的选择。他们决定尝试基因组编辑的方法，尽管这种方法只在小鼠中试验过。“治疗是高度实验性的，我们需要得到特殊许可，但她的情况可以说是这类方法的理想对象。”伦敦大学学院的儿童健康研究所的瓦西姆·卡西姆（Waseem Qasim）说，作为这家医院的免疫咨询专家，他领导了莱拉的治疗方案。注在这个方案中，研究者把供体的T细胞——免疫系统的核心成分取出，用TALEN对它加以改造，防止它攻击婴儿自身的细胞并对化疗药物产生耐受性，然后赋予它攻击癌细胞的能力。纪念斯隆–凯特琳癌症中心的雷尼尔·布伦特延斯（Renier Brentjens）解释了为什么第二种修改非常重要。“我们的T细胞不会识别我们自己的肿瘤细胞，”他说，“它们认为，肿瘤细胞实际上是正常细胞，而我们需要重新教育这些T细胞。”注一开始好像什么也没有发生，但两周后，莱拉身上出现了皮疹，意味着改造的细胞起作用了。两个月后，莱拉的癌症被彻底清除了，医生们给她做了第二次骨髓移植，替换她的整个血液和免疫系统。三个月后，她恢复得很好，可以出院了。

瓦西姆·卡西姆相信这种疗法的应用未来会更广，也许可以扩展到其他类型的儿童白血病中。“我们只在一个非常坚强的小女孩身上用过这种疗法，是否能说它是一种适合所有孩子的治疗手段，我们对此必须非常谨慎，”他说，“但这是在新型基因工程技术的应用中的一个里程碑，而且它在这个孩子身上的疗效非常惊人。”注其他专家谨慎地欢迎了这个消息。“首次尝试非常令人激动，而且他们正在把它投入更广的试验。”宾夕法尼亚大学的斯蒂芬·格鲁普（Stephan Grupp）说，“在更多患者身上用过以后，我们会更好地了解这些遗传改造过的T细胞对白血病真正的疗效是怎样的。”注不过，这种疗法很可能只是为将来更多类似的干预手段开了先河。

保护性基因

如果基因组编辑技术在治疗癌症方面有如此大的潜力，那它对于糖尿病、心脏病、中风等其他常见的人类疾病以及精神分裂、双相情感障碍、抑郁症等心理疾病又有怎样的影响呢？解决这些问题的主要的难点在于，尽管在人类基因组计划完成之初，我们曾希望能很快发现导致这些疾病的明确的遗传因素，但就像我们在第五章看到的，实际情况被证明复杂得多。

注我们说到，现在有一场关于这些疾病的遗传基础的大辩论，人们一直在争论它们是由多数很常见但单个效应较小的遗传差异导致，还是由少数罕见的但在特定的个体中效应较大的遗传差异造成的。然而，2015年一篇关于心理疾病的遗传基础的综述得出这样的结论："对于双相情感障碍和精神分裂症，越来越多的证据暗示，在脑中表达的基因中发生罕见突变有一定致病作用。"注弄清这些突变如何致病是一个比较复杂的问题，因为大多数与常见疾病相关的突变都位于控制基因表达的调控元件之中，不像孟德尔遗传病，后者的致病突变倾向于改变基因的蛋白质产物的氨基酸序列。注

这也许可以解释为什么精神分裂等心理疾病不是遵照孟德尔遗传规律的，因为在调控元件（一个基因常有多个调控元件，都对基因的表达有贡献）中的突变，对基因的影响可能比在蛋白质编码序列中的突变更微妙。注调控区的突变可能意味着一个人更易患精神分裂症，但只是在某种环境的刺激下。比如，最近一项研究发现，如果一个人带有一个影响蛋白激酶Bα的基因表达的突变——这个基因参与脑中多个重要过程，那他/她患精神分裂的风险会增加，但只是在此人少年时期抽大麻的情况下。注这类发现解释了此前观察到的精神分裂与大麻的联系，也解释了为什么大多数抽大麻的年轻人没有罹患精神分裂。注

遗传因素和常见病关联的复杂性给传统药物治疗的理念带来了挑战。如果一个人患病是由很多遗传因素共同决定的，那就很难想象我们如何用药物来同时治疗这么多目标。然而，如果患有同一种疾病的每个患者都是因为只在少数几个人中存在的罕见的基因改变而得病，那就很难有一种经济实惠的药来治疗，因为这种病可能有几百种不同的分子病因，而每一种病因都有可能需要不同的药物。

虽然两种情况都给传统的药物治疗造成潜在的问题，对基因组编辑却并不一定如此。如果疾病是由很多遗传因素导致的，每个因素都有较小的影响，我们也许可以在遗传学上对DNA同时进行多处修正，因为在理论上用CRISPR/CAS9一次能打靶的基因数目没有限制。事实上，我们在第五章已经看到，哈佛大学的乔治·丘奇的团队用这项技术在猪的基因组中打靶了62处不同的反转录病毒的DNA序列。不过，丘奇说："我们还不确信我们所

做的可以被一般化，它还不意味着我们现在可以轻易地改变62个不同的基因。”[注]但是，当CRISPR/CAS9技术继续演变，准确的多基因编辑可能很快就会成为一个现实方案。而如果患病是因为某个人所具有的罕见的遗传差异，基因组编辑技术可以相对简单地处理这个问题，因为我们很容易就能合成特异识别基因组任何一个位点的工具，不需要为每个个体中新找到的分子靶点创造一种新药。

除了用基因组编辑技术特异性处理致病突变的方法，张锋还提出了另外一种可能性：也许可以用这项技术引入“保护性”突变，把患者与常见疾病的负面影响隔离开来。[注]这类突变是在人群中自然存在的，研究表明，它们可以保护带有该突变的人免受某种疾病的侵害。对于罕见的单基因遗传病和常见疾病，研究者都发现了这种保护性突变。我们在第二章中提到过单基因隐性遗传病——镰刀型贫血症，是由编码成人血红蛋白的β珠蛋白基因中的突变导致，它的严重性取决于患者能否产生胎儿型血红蛋白。[注]胎儿型血红蛋白一般不在成人体内产生，但如果胎儿型血红蛋白基因的启动子有一个突变，成年人就会产生这种蛋白。如果他们同时患有镰刀型贫血症的话，他们体内的胎儿型血红蛋白就可以部分弥补正常血红蛋白的缺失，保护他们免受这种病带来的很多危害。通过对人群的遗传分析，人们也发现了一些自然存在的对于心血管疾病和阿兹海默症等更常见疾病的保护性突变。[注]因此，我们也许可以通过引入这样的突变来保护人们免受这些病症的侵害。

此外，我们也许可以通过用基因组编辑把自然产生的保护性突变引入人们体内，来对抗感染性疾病，特别是HIV。HIV自从在20世纪80年代进入公众视野以来，已经感染了约7 800万人，已导致3 900万人死亡。[注]众所周知，HIV的致死性是因为它会阻碍免疫系统正常工作，使患者容易受到很多其他感染原的侵害，即所谓的“获得性免疫缺陷综合征”，也就是艾滋病。艾滋病在世界的一些地区仍然是主要的死亡原因，特别是撒哈拉以南的非洲，那里的人约有71%已感染了HIV。[注]

一般而言，对抗病毒感染的最成功的方法是疫苗。不幸的是，HIV对疫苗的抵抗力很强，因为它突变得太快，人体的免疫系统要不停地与之斗争才能跟上它的脚步。而且，HIV可以藏匿到细胞之内，还会使保护我们免受感染的免疫系统丧失功能，这两点也是这种病毒如此致命、难以攻克的原因。[注]一系列抗HIV药物的发明可谓艾滋病治疗方面的一大进步，尤其是阻断HIV的反转录酶和蛋白酶的药物——HIV需要使用蛋白酶来变成成熟的、有感染性的病毒颗粒。[注]

抗HIV药物发明的成功意味着HIV感染不再等于对人宣判死刑。现在，如果确诊得足够早并按照“鸡尾酒疗法”服用多种药物，一名艾滋病患者可以度过漫长和充实的一生。注 2013年全世界共有150万人死于艾滋病，注 这种居高不下的死亡人数主要是由于在产生大多数死亡病例的发展中国家里，人们缺少获得药物的途径，而一般意义上的贫穷和缺少适当的医疗服务也是原因之一。尽管现有的抗HIV药物取得了一些成功，人们还在继续寻找更有效的疗法。原因很多，比如，虽然药物能够约束HIV，防止病毒破坏免疫系统，但无法把病毒从体内彻底消灭。注 这中间的部分原因是像我们在第二章看到的，HIV这样反转录病毒会把自己的基因组整合入宿主细胞的基因组中，那么感染者一旦停止药物治疗，已整合的病毒就有可能重新被激活。这就意味着，目前，艾滋病患者需要终身服用“鸡尾酒疗法”的药物，这种疗法不仅从医疗保障的角度上非常昂贵，还有产生耐药性和副作用的风险。注

基因组编辑技术通过很多重要的方式为治疗HIV提供了新的可能性。其中一种方式是对HIV通常所感染的免疫系统的细胞进行遗传修饰，使患者对病毒产生抵抗力。这种策略是试图模拟在极少数能抵抗HIV的人中所发现的自然遗传差异。人们发现，一些妓女或与人共享过针头的吸毒者虽然曾与病毒反复接触，却一直没有感染HIV。注 研究表明，这些人天然的免疫力存在的关键，是他们的趋化因子受体CCR5基因的功能有缺失，这个基因正常情况下是白细胞分化抗原4受体（CD4）的辅助受体。

HIV通常是通过CCR5和白细胞分化抗原4受体的“分子大门”进入人体免疫系统的T细胞的（见图7–1）。在极少数不产生有功能的CCR5蛋白的人体中，病毒无法从中进入，也就无法感染T细胞，并破坏免疫系统，因此人体的免疫系统就可以及时清除病毒。令人惊叹的是，柏林的医生发现给患者移植天生具有HIV抵抗力的人的骨髓可以治愈艾滋病。至少它对一个人起效了——蒂莫西·雷·布朗（Timothy Ray Brown），一名2008年接受此项治疗的艾滋病患者，据报告说他自此再也没有检出过病毒。注 布朗是幸运的，因为他体内组织表面的MHC（我们在第五章讲到过它在器官移植排异反应中扮演的角色）与供体相匹配。不幸的是，大多数HIV患者并没有匹配的供体。但是，2014年11月进行的一项研究显示，在患者的T细胞中删除CCR5也许可能消除体内的HIV，治愈艾滋病。注

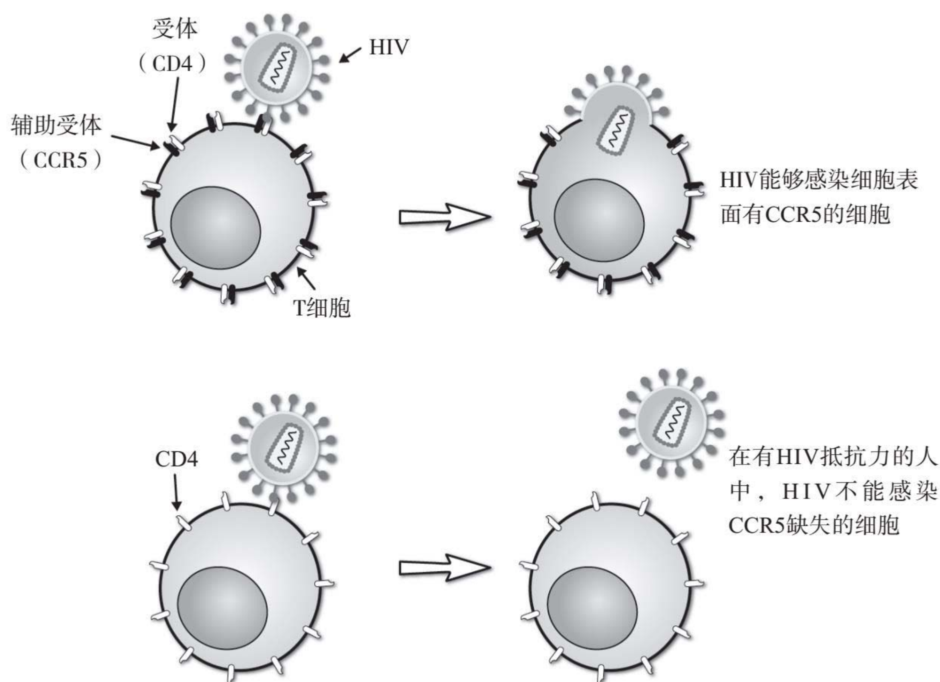


图7–1 CCR5对于HIV感染是必需的

这项研究是由哈佛大学的查德·考恩（Chad Cowan）和德里克·罗西（Derrick Rossi）领导的，他们用CRISPR/CAS9基因组编辑技术在体外培养的人骨髓细胞中敲除了CCR5，然后用一种混合试剂把它们诱导发育为T细胞。考恩说："实验表明，我们可以非常有效地敲除CCR5……细胞仍然保有正常功能，而且我们做了非常非常深度的测序分析，确认了基因组内没有无意造成的其他突变，所以这种方法看起来是比较安全的。"(注)这意味着我们也许可以取出患者的骨髓细胞，用基因组编辑技术敲除它们的CCR5，然后把修改后的细胞导回患者体内，希望这些细胞能把HIV彻底从体内清除。研究者下一步的计划是在动物模型中测试这个策略。"现在有一些非常好的小鼠模型，可以把它们植入人类免疫系统，然后用HIV感染它们，"考恩说，"我们可以把我们修改过的细胞放入小鼠体内，看它们会不会保护小鼠免受HIV的感染。"(注)

事实上，用ZFN对CCR5进行基因组编辑已经在人类艾滋病治疗中投入使用了。2014年3月，加利福尼亚州里士满的桑加莫生物科学公司发表了用这种方法来处理12名艾滋病患者的细胞的临床试验的结果。(注)研究者先在患者的T细胞中打靶CCR5，再把处理过的细胞放回患者体内。实验结果是

阳性的——在结果公布之时，一半的参与者已经可以停止服用抗病毒药物了，而且根据桑加莫的报告，他们已经用这种方法治疗70多名患者了。注

打靶致命病毒

打靶CCR5代表着用基因组编辑技术治疗HIV的一种方式，而另外一种方式是直接灭活病毒本身。很多研究已经表明CRISPR/CAS9可以用来切除被感染细胞的基因组中的病毒DNA。比如，2014年7月，费城的天普大学的卡迈勒·哈利利（Kamel Khalili）团队展示了他们可以用这种方法从多个人类细胞系中完全移除HIV基因组，其中包括一个从免疫系统的T细胞衍生出的细胞系。“我们对于这个结果高兴极了，”哈利利说，“看到这个系统真的能从高度折叠的染色体的DNA上识别病毒的单个拷贝，然后精确地切除这个区域，简直感觉有点儿超乎想象。”注

2015年3月，索尔克生物研究所的胡安·卡洛斯·伊斯皮苏亚·贝尔蒙特（Juan Carlos Izpisua Belmonte）团队也报告他们成功从体外培养的人类T细胞中消除了HIV。伊斯皮苏亚·贝尔蒙特相信，他们的发现表明“通过在病毒生命周期的早期消灭它，我们可以一举防止它对人类细胞的感染，这个原理与传统疫苗生效的方式有些类似”。注研究者现在在研究这项技术是否可以防止HIV通过改变自己的DNA序列而产生耐受性。“HIV可能突变得非常快，”参与此研究的廖信凯说，“如果我们同时打靶多个区域，就降低了病毒产生抗性的概率。”注

除了HIV，基因组编辑技术也为对抗其他类型的人类致病病毒提供了一种潜在的手段。丙肝病毒通过血液接触传播，常见途径有静脉注射、医疗器械消毒不充分、输血等。注据估计，全世界有1.3亿~1.5亿人已感染丙肝病毒。因为这种病毒一开始不会造成明显的症状，人们经常不会察觉到自己受到感染，但随着时间的推移，丙肝病毒可能会导致慢性肝硬化，最终引起肝衰竭或肝癌。丙肝病毒的基因组不是由DNA组成，而是RNA。HIV等反转录病毒的基因组也是RNA，但它的RNA会被病毒自身的反转录酶转变为DNA，再以DNA的形式整合入宿主细胞核中的宿主基因组中。与之相反，丙肝病毒的RNA基因组一直存在于细胞核外，在宿主细胞的细胞质中通过一种特别的病毒酶“RNA依赖性RNA聚合酶”自我复制，来产生更多的RNA基因组，这些RNA然后被包裹在蛋白质内，进一步形成有感染性的病毒个体。注

因为丙肝病毒不属于RNA病毒（生命周期内没有DNA阶段的病毒）中反转

录病毒这一类，用基因组编辑对它进行打靶似乎是不可能的事。但是，最近埃默里大学的戴维·韦斯（David Weiss）和阿拉施·格拉库韦（Arash Grakoui）领导的团队通过一种修改版CAS9酶做到了这一点。这种修改版CAS9也是通过向导RNA在丙肝病毒RNA基因组中找到目标，但它不会切割RNA，而是创造一个“路障”，阻止病毒基因组通过RNA依赖性RNA聚合酶进行自我复制。韦斯、格拉库韦和同事们发现，把这种CAS9和向导RNA导入体外培养的人类肝细胞时，细胞获得了对丙肝病毒的抵抗力。注他们觉得这种方法最终有用于治疗慢性丙肝感染的可能性。考虑到流感、埃博拉等非反转录病毒的基因组也是RNA，这种方法还可能会有更广泛的应用。目前，人们正在开发的一种临床上对抗埃博拉的方法是使用我们在第四章中提到过的RNA干扰，但根据韦斯的说法，病毒会产生一些抵抗RNA干扰的机制。“因为CAS9是来自细菌的蛋白质，感染真核生物的病毒可能没有遇见过它，也就没有从它手中逃脱的办法，”他说，“因此，对于那些RNA干扰系统抑制不了的病毒，CAS9可能会有效。”注

机遇与挑战

在病毒之外，感染性疾病的另一大来源是细菌。我们现在抵抗细菌的主要防线是抗生素，即能够减慢细菌生长或彻底杀死它们的药物。注这些药在我们的生活中太重要了，像青霉素这样的抗生素可谓家喻户晓。青霉素是通过阻断细菌长出保护性细胞壁的过程来杀死细菌的，其他的抗生素则是通过不同的方式抑制了细菌的基因表达，比如链霉素和氯霉素会阻断细菌把基因翻译成蛋白质产物的能力。注之所以这些抗生素不会影响人类细胞基因的翻译，是因为基因的翻译是由一种叫核糖体的亚细胞结构催化的，而我们人体细胞中的核糖体结构与细菌中的稍有不同。

细菌能够产生对抗生素的耐受性，这一点现在已经再清楚不过了。注这种现象一部分是通过自然选择产生的：如果一个突变能够产生抗药性，使细菌得以存活，自然选择就会使这个突变迅速在细菌种群里传播。即使这个突变在100万个细胞中只出现一次，因为细菌能在不到半小时的时间里就繁殖一代，抗性还是会传播得很快，让它变成一个真正的麻烦。此外，细菌还可以通过一个叫作基因水平转移的过程交换抗生素抗性基因。最危险的是，细菌还可以产生对多种抗生素的抗性。注

抗生素的另一个缺点是它会无差别地作用于所有的细菌，也就是说它对生活在人体肠道等处的细菌也会产生负面作用。如果这些细菌只是无用的寄生菌的话，这也不是什么大问题，但事实并非如此，越来越多的研究表明

人体内的很多细菌对我们的健康有益。西班牙瓦伦西亚大学的安德烈斯·莫亚（Andrés Moya）研究了抗生素治疗对人的影响，发现“在使用抗生素期间和之后，患者的肠道细菌合成蛋白质的能力下降了，一些关键的生命活动也有缺陷”。研究特别表明，这些细菌吸收铁元素、消化某些食物和产生人体必需的营养物质等能力在患者服用抗生素之后有所下降。因此，过度使用抗生素可能会在消化等方面影响人体健康。

基因组编辑的方法可以让我们在不影响那些帮助我们保持健康的有益细菌的情况下，消除有害细菌。它的精确性可以让我们只针对一种细菌，而不损伤其他种类的细菌。这项应用的难点与编辑人类细胞时一样，是把基因组编辑的工具送入目标细菌。在这里，病毒可能会帮我们解决这个问题。我们在第二章已经看到，就像病毒能够感染我们人类细胞、引起疾病一样，细菌也有自己要应对的病毒，即噬菌体。事实上，细菌演化出CRISPR/CAS9这一机制就是用来对抗噬菌体感染的。就像利用灭活的反转录病毒把基因构件转入人类细胞一样，我们现在有可能对噬菌体进行改造，让它携带基因组编辑工具进入目标细菌。北卡罗来纳州立大学的蔡斯·拜塞尔（Chase Beisel）及其同事证实用这种方法打靶致病细菌是可行的。他们在多种混合细菌培养物中测试了这种方法，表明他们可以做到只消除目标细菌。拜塞尔说：“我们成功从培养物中消除了沙门氏菌，同时培养物中的有益细菌仍毫发无损。”据他所说，这种方法的另一个好处是“通过用CRISPR/CAS9系统作用于特定的DNA链，我们能够绕过很多已知的细菌产生抗生素耐受性的例子中的分子机制”。

另一种用基因组编辑技术对抗感染性疾病的办法，是来自一些感染原经由其他生物传染给人的现象。疟原虫就是这样一个例子，它是由蚊子传播的致病微生物。2015年3月，加利福尼亚大学圣地亚哥分校的伊桑·比尔（Ethan Bier）及其同事通过一项在果蝇中的研究，表明疟疾的传播如何可以不通过针对致病微生物本身，而是通过蚊子来解决。比尔团队开发了一种他们称为“突变链式反应”的基因组编辑方式。

研究者对CRISPR/CAS9过程做了个小小的改动，让人工引入的突变可以从一条染色体自动传播到另一条它的拷贝染色体上（图7–2）。“突变链式反应在动物体的所有细胞中都有显著的活性，这样的结果就是引入的突变会通过生殖细胞传给后代，效率可以达到95%。”参与此项研究的瓦伦蒂诺·甘茨（Valentino Gantz）说。这项方法是一个叫“基因驱动”的大策略的一部分，如果把它应用于携带病菌的野生物种，理论上一只装备了疟原虫抑制基因的蚊子就可以在一个季节内把对疟原虫的抵抗力传播到整个繁殖的种群。我们甚至还可以更进一步，用突变链式反应传播一种可以杀死携带疟原虫的蚊子物种的基因缺陷。

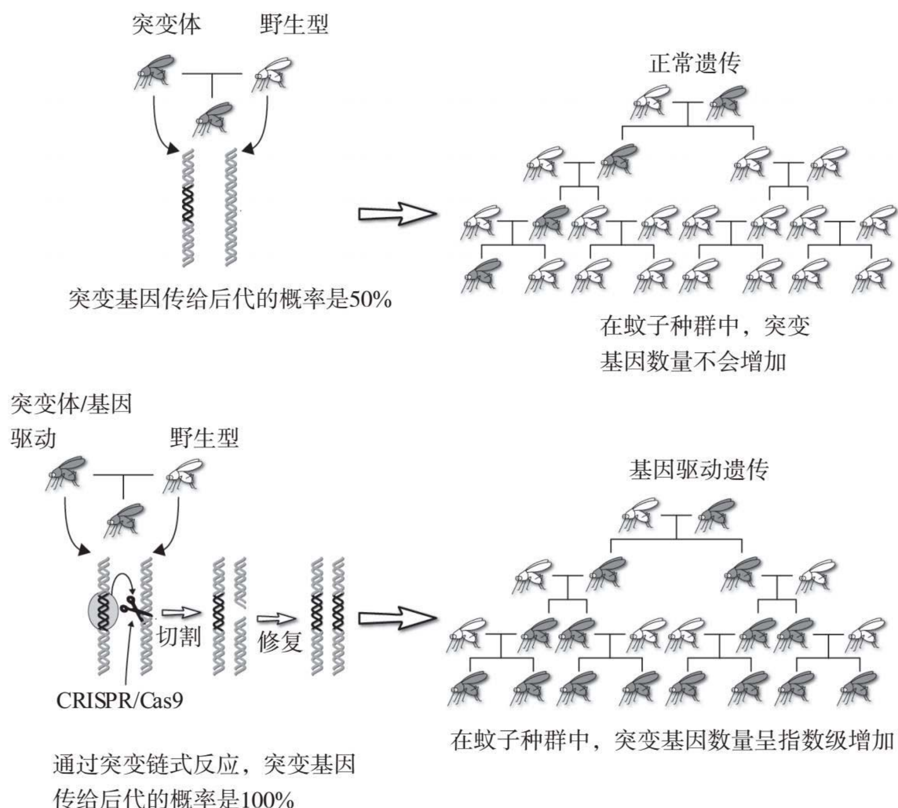


图7–2 通过突变链式反应遗传的基因驱动

2015年11月，加利福尼亚大学尔湾分校的安东尼·詹姆斯（Anthony James）和同事在蚊子之中开发了抗疟疾的基因驱动策略，又一次佐证了这个领域进展之快。注 他们改造了斯氏按蚊——印度10%以上的疟疾病例的来源，让它表达一个编码针对恶性疟原虫的抗体的基因。测试表明，修改过的蚊子把这个基因传给了99.5%的后代。詹姆斯相信，“作为根除疟疾计划的一部分，这项技术可以增强我们对疟疾的防控和消灭措施”。注

有一种叫作“摧毁驱动”的基因驱动甚至会急剧减少传播疟疾的蚊子数目。2015年12月，伦敦帝国理工学院的安德烈亚·克里桑蒂（Andrea Crisanti）和托尼·诺兰（Tony Nolan）报告称，他们对蚊子的基因驱动进行了开发，并干扰了与雌蚊生育力有关的三个基因，每一个基因在卵子形成的不同阶段起作用。注 因为雌蚊只有在从双亲各遗传到一个拷贝时才会不育，这个基因驱动在它传遍整个种群后才会起作用。“这个领域尝试解决疟疾问题已经有100多年了，”克里桑蒂说，“这项技术如果成功的

话，有潜力对减少疟疾传播做出实质性的贡献。”但不是每个人都对这类研究突飞猛进的节奏感到高兴。2015年8月，来自英国、美国、澳大利亚和日本的团队在《科学》杂志上联合发表了一篇文章，认为虽然基因驱动有可能挽救人的生命或有其他好处，而一旦这些修改后的生物意外流出，“可能产生无法预测的生态影响”。还有一点值得担忧，就是在蚊子中制造的用于急剧降低种群数量的基因改变可能会以某种方式传到其他昆虫物种中。比如，如果它跳到野生种群数量已经在减少的蜜蜂中怎么办？这样的事情一旦发生，给农作物授粉将变得很困难，地球将会面临粮食短缺。因此，同在以根除疟疾为目的、研究基因驱动的凯文·埃斯韦尔特（Kevin Esvelt）号召社会进行一次广泛的辩论，让科学家、政策制定者和公众都参与进来，讨论这个策略的利弊。他说：“我们社会的历史上还从未有过这样一项科技，它的技术门槛和成本都很低，而且有能力改变全人类共享的环境。”

送达的问题

关于用基因组编辑技术直接治疗遗传病和感染性疾病的可能性，我们就说到这里。然而，这些应用还面临着一些主要障碍，比如这项技术的效率和准确性仍然有待提高，才能作为常规操作应用于人类。不过鉴于这项技术发展的速度，此类问题最终很有可能会被摆平。更根本性的障碍则是把基因组编辑的工具送入需要治疗的组织或者器官，这对于以前的基因疗法的尝试也一直是个重大挑战。问题的核心在于，细胞被一层保护性的膜结构所包围，这层细胞膜能够阻挡大分子的蛋白质和核酸（DNA和RNA）。有一个额外的困难，是如何把基因组编辑工具送到目标组织，并保证它不会在此过程中被人体天然的防御机制所降解。

因为这种降解的风险，最有可能使用基因组编辑技术进行治疗的遗传性或感染性疾病，将会是发生于最可触及的组织里的疾病，甚至是可以从身体中取出、改正遗传缺陷之后再放回的组织。血液病一般属于第二种情况，因为无论是把氧分子携带到身体各处的红细胞，还是具有免疫功能的白细胞，它们都起源于骨髓中的干细胞。我们可以从患者体内取出骨髓样本，处理里面的细胞，然后放回样本，让处理过的细胞重新占领血液。这种方法有可能治疗的疾病包括各种类型的白血病、影响红细胞携氧能力的镰刀型贫血症和地中海贫血症，以及重症联合免疫缺陷。终于，我们离治愈这些疾病又近了一步，但这种可能性既给患者带来了希望，也带来了关于研发所需时间的担忧。“我们能活着看到治愈方法被研究出来的那天吗？这就像是一场赛跑。”芝加哥的罗伯特·罗森（Robert Rosen）说，他患有一种罕见的骨髓病，这种病可能会发展成白血病或其他威胁生命的病

症。[注]为了早日找到此类疾病的治疗方法，罗森参与成立了骨髓增殖性肿瘤研究基金，这项基金目前正在资助基因组编辑技术的研究。因为对于一些重症病人来说，病情随时都有恶化的危险，所以科学家要现实地考虑基因组编辑技术在临床应用所需的时间，这一点很重要。对此，威斯康星大学法学院的生物伦理学家阿尔塔·沙罗（Alta Charo）指出："当人们对某个领域很有热情，并向其中投入资金时，就有一定的风险误使患者相信已经有或者至少应该有临床疗法了。"[注]

在应用基因疗法时，基因组编辑技术所面临的挑战在一方面与第二章中提到的传统转基因方法所面临的挑战相似，但在另一方面非常不同。CRISPR/CAS9有两个关键的组成成分——CAS9切割酶、引导它到需要修改的基因组区域的向导RNA，再加上一个用来替换目标区域的DNA片段。这些成分可以以它们本来的形式或者以编码它们的DNA构件的方式送入体内。找到一种有效的送达途径是人们现在面临的挑战之一，既要让目标基因得到修改，也不能干扰正常基因的功能。实现这些目标有两种可能的途径。第一种方法是用病毒把DNA构件送到目标细胞中。[注]因为基因组编辑技术不需要把DNA构件整合到宿主细胞的基因组中，只要把它的工具送到细胞核中就足够了，所以我们没必要使用能整合入基因组中的病毒，而可以使用仅能进入细胞核的病毒，尽量降低扰乱宿主细胞基因组的风险。第二种方法是尝试在CAS9酶、向导RNA和用于替换的DNA片段上添加一些东西，使它们能够穿过细胞膜。[注]在基因编辑技术对于基因疗法的巨大潜力面前，人们现在很可能会通过协作，齐心协力地解决这个送达的问题。

目前，我们在本章中提到的所有基因组编辑方法都是致力于在儿童和成年人中对抗遗传性或感染性疾病，但如果把它用于在受孕时治疗遗传病，则是一种具有更大争议性的做法。就像我们在第四章中看到的，不同于以前精准的遗传工程方法，基因组编辑技术可以应用于受精卵，包括我们人类自己的受精卵。那么，或许我们也可以用这种方法治疗带有特定致病突变的人类胚胎，如带有导致囊性纤维化或亨廷顿病的突变基因的胚胎。事实上，像我们在第四章看到的，中国中山大学的黄军就团队已经用基因组编辑技术在（不可存活的）人类胚胎中改正了导致β-地中海贫血症的基因缺陷，这是一种有潜在致命性的血液病。这一新闻出来之后，争议四起。我们在第四章中也提到，科学家对此看法不一，一些人号召彻底禁止此类研究，而另一些人则认为，只要是出于纯粹的研究目的，这样的研究就应该被允许继续进行。

生殖细胞的禁忌

CRISPR/CAS9等方法可以被用来修改人类受精卵或早期胚胎，这种潜在的可能性比用于成年人甚至儿童的基因疗法要有争议得多，因为它代表着对生殖细胞的改变。生殖细胞指的是像人这样进行有性繁殖的多细胞生物中能够产生下一代的细胞，也就是精子和卵细胞，注而我们体内所有其他细胞都称为体细胞。这种区分要追溯到奥古斯特·魏斯曼（August Weismann），他是第一个提出与达尔文“泛生论”学说中的“微芽”相对概念的人。达尔文认为，生物体内的细胞会释放几百个“微芽”，微芽会在受精前汇集在生殖器官内，而魏斯曼认为，形成精子和卵细胞的细胞在胚胎发育早期就分离出来了。注他还认识到，虽然体细胞会衰老并因环境影响而产生其他变化，但生殖细胞是永生的，也不会被环境改变。他用一种简单、粗暴的方式验证了这个想法：他切下了68只小鼠的尾巴，而它们的后代中没有任何一只缺少尾巴。

魏斯曼学说在最近受到了挑战，因为人们发现生物的经历对后代基因组的影响比之前所认为的要更直接，这样的“表观遗传”作用是通过对DNA及其附属的调控蛋白的化学修饰完成的。注在人类中，表观遗传作用的存在可能意味着一代人的饮食习惯、压力程度、正面的生活经历可能会对后面几代人产生深远的影响。不过，人们仍然强烈认为生殖细胞的基因组比较特殊，不应该被轻易篡改，特别是因为我们的下一代人没有任何办法表达他们的许可。所以，体细胞的基因疗法如果能安全、有效地用于遗传病治疗，一般会被视为可接受的，但生殖细胞的基因疗法即使能做到安全、有效，也会因为它的效果不会只被限制在一个人体内、可能会影响以后很多代人的这一点而饱受争议。

其实，除了对受精卵或胚胎进行遗传工程操作以外，还有其他办法修改下一代的基因组，那就是操纵精子或卵细胞，或者是睾丸或卵巢中产生精卵细胞的干细胞。对于后者，得克萨斯大学西南医学中心的肯特·哈姆拉（Kent Hamra）及其同事证明了基因组编辑技术是可行的。他们培养了大鼠睾丸的干细胞，然后用CRISPR/CAS9在其中敲除了一些选定的基因，注再把这些转基因干细胞重新导入原有干细胞已被破坏的大鼠睾丸中。等植入的干细胞在宿主睾丸中产生精子之后，研究者让这些大鼠与雌鼠交配。哈姆拉和同事发现，这一个步骤就成功使子代的大鼠获得了遗传修改。

这些发现对生物医学的未来很可能有重要意义。其中的原因有很多，比如，虽然哈姆拉团队修改睾丸干细胞的途径非常复杂，包括分离、培养这些细胞以及把细胞植入宿主睾丸，但这一发现意味着我们也许能对完整睾丸中的干细胞进行基因组编辑。这种方法如果能成功的话，会极大地简化产生转基因鼠类和其他转基因哺乳动物的过程，我们可以简单地把如此处

理过的动物与雌性动物交配来产生转基因后代。

如果把这种方法用于人类，可以治疗一些类型的男性不育症，特别是由于遗传缺陷，睾丸干细胞生成精子的过程受阻而导致的不育症。[注]这种不育症目前是无法治疗的，虽然试管婴儿的方法可以被用来治疗精子不活动或者精子不能与卵子结合或融合的患者，但如果患者无法产生精子，这种方法也派不上用场。当然，任何以这种方式使用基因组编辑技术的做法都会产生争议，因为它在治好了不育症的同时，也修改了患者本人甚至后面几代人的基因组。不过我们也许可以这样说，如果这种方法可以以安全、有效的方式进行，我们就应该把它看作一种使帮助不育夫妇的方法。

我们说精确修改睾丸干细胞的基因组的能力有重要的、广泛的医学意义，还有另外一个原因：近期研究表明，多能干细胞在某些人工条件下，具有产生身体中所有类型细胞的惊人能力。[注]至于为何如此，多能干细胞对于各种人类疾病的治疗又有怎样的总体潜力，是我们在第八章将要详细探索的问题。

---

1. 马修·埃利斯于2014年转到美国贝勒医学院就职。——译者注
2. 1磅＝ 0.454千克。——编者注
3. 1盎司≈ 28.35千克。——编者注
4. 基因驱动，指特定基因有偏向性地遗传给下一代的现象。在遗传工作中，可以设计一些具有该性质的基因构件插入待修饰生物的基因组中，所插入的基因构件也可称基因驱动。——译者注
5. Hogerzeil, H. V. and Mirza, Z., the world medicines situation, World Health Organization, ＜http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18772en/s18772en.pdf＞ (2011).
6. Burggren, W. W., Christoffels, V. M., Crossley,d. A., Enok, s., Farrell, A. P., Hedrick,M. s., Hicks, J. W., Jensen, B., Moorman, A. F., Mueller, C. A., skovgaard, n., taylor,E. W. and Wang, t., Comparative cardiovascular physiology: future trends, opportunities and challenges. Acta Physiologica (Oxford) 210: 257–76 (2014).
7. Sastry, A., Biggest obstacles to decent health care in the developing world are managerial, Huffington Po, ＜http://www.huffingtonpost.com/anjali-sastry/bigges obstacles-to-dece_b_3659050.html＞ (2013).

8. Moore, A., tracking down Martin Luther King, Jr's words on health care, Huffingto Post, <http://www.huffingtonpost.com/amanda-moore/martin-luther-king-healt care_b_2506393.html> (2013).

9. Fact file on health inequities,World Health Organization, <http://www.who.int/sdhconference/background/news/facts/en/> (2015).

10. Bingham, J., Middle classes being robbed of eight years of active life, The Telegraph,<http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11854793/Middle-classes-beingrobbed-of-eight-years-of-active-life.html> (2015).

11. Physical side effects,American Cancer Society, <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/physical-side-effects-landing>(2015).

12. Devlin, H., scientists find first drug that appears to slow Alzheimer's disease The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jul/22/scientists-find-firs drug-slow-alzheimers-disease> (2015).

13. Mc Carthy, M., Resistance to antibiotics is 'ticking time bomb': stark warning from Chief Medical officedame sally davies, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/resistance-to-antibiotics-is-ticking-time-bomb--stark-warning-from-chief-medical-officer-dame-sally-davies-8528469.html> (2013

14. Doudna, J. A. and Charpentier, E., Genome editing: the new frontier of genome engineering with CRIsPR-Cas9. Science 346: 1258096 (2014).

15. Williams, s. C. and deisseroth, K. optogenetics. Proceedings National Academy Sciences USA 110: 16287 (2013).

16. Chial, H., Rare genetic disorders: learning about genetic disease through gene mapping, snPs, and microarray data. Nature Education 1: 192 (2008).

17. Zhang, X., Exome sequencing greatly expedites the progressive research of Mendelian diseases. Frontiers in Medicine 8: 42–57 (2014).

18. Chong, J. X., Buckingham, K. J., Jhangiani, s. n., Boehm, C., sobreira, n., smith, J. d.,Harrell, t. M., McMillin, M. J., Wiszniewski, W., Gambin, t., Coban Akdemir, Z. H.,doheny, K., scott, A. F., Avramopoulos, d.,

Chakravarti, A., Hoover-Fong, J.,Mathews, d., Witmer, P. d., Ling, H., Hetrick, K., Watkins, L., Patterson, K. E.,Reinier, F., Blue, E., Muzny, d., Kircher, M., Bilguvar, K., López-Giráldez, F., sutton, V. R.,tabor, H. K., Leal, s. M., Gunel, M., Mane, s., Gibbs, R. A., Boerwinkle, E., Hamosh, A.,shendure, J., Lupski, J. R., Lifton, R. P., Valle, d., nickerson, d. A., Centers for Mendelian Genomics and Bamshad, M. J., the genetic basis of mendelian phenotypes: discoveries, challenges, and opportunities. American Journal of Human Genetics 97: 199–215 (2015).

19. Chong, J. X., Buckingham, K. J., Jhangiani, s. n., Boehm, C., sobreira, n., smith, J. d.,Harrell, t. M., McMillin, M. J., Wiszniewski, W., Gambin, t., Coban Akdemir, Z. H.,doheny, K., scott, A. F., Avramopoulos, d., Chakravarti, A., Hoover-Fong, J.,Mathews, d., Witmer, P. d., Ling, H., Hetrick, K., Watkins, L., Patterson, K. E.,Reinier, F., Blue, E., Muzny, d., Kircher, M., Bilguvar, K., López-Giráldez, F., sutton, V. R.,tabor, H. K., Leal, s. M., Gunel, M., Mane, s., Gibbs, R. A., Boerwinkle, E., Hamosh, A.,shendure, J., Lupski, J. R., Lifton, R. P., Valle, d., nickerson, d. A., Centers for Mendelian Genomics and Bamshad, M. J., the genetic basis of mendelian phenotypes: discoveries, challenges, and opportunities. American Journal of Human Genetics 97: 199–215 (2015).

20. Weatherall, d. J., scope and limitations of gene therapy. British Medical Bulletin 51:1–11 (1995).

21. Grens, K., CRIsPR for cures? The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/38561/title/CRIsPR-for-Cures-/> (2013).

22. Grens, K., CRIsPR for cures? The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/38561/title/CRIsPR-for-Cures-/> (2013).

23. Grens, K., CRIsPR for cures? The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/38561/title/CRIsPR-for-Cures-/> (2013).

24. Trafton, A., Erasing a genetic mutation, MIT News Offi, <http://newsoffice.mi edu/2014/erasing-genetic-mutation> (2014).

25. Connor, s., scientists ‘edit’ dnA to correct adult genes and cure

diseases: new technique alters life-threatening mutations with pinpoint accuracy, Belfast Tele graph, < http://www.belfasttelegraph.co.uk/news/health/scientists-edit-dna-to-correctadult-genes-and-cure-diseases-new-technique-alters-lifethreatening-mutationswith-pinpoint-accuracy-30205746.html > (2014).

26. Huntington's disease, NHS Choices, < http://www.nhs.uk/conditions/huntingtonsdisease/pages/introduction.aspx > (2015).

27. Thomson, E. A., Huntington's disease gene is found, MIT News, < http://news.mit.edu/1993/huntington-0331 > (1993).

28. Raven, C., Charlotte Raven: should I take my own life? The Guardian, < http://www.theguardian.com/society/2010/jan/16/charlotte-raven-should-i-take-my-ownlife > (2010).

29. Raven, C., Charlotte Raven: should I take my own life? The Guardian, < http://www.theguardian.com/society/2010/jan/16/charlotte-raven-should-i-take-my-ownlife > (2010).

30. Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-destroying proteins, Science News, < http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins > (2015).

31. Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-destroying proteins, Science News, < http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins > (2015).

32. Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-destroying proteins, Science News, < http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins > (2015).

33. Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-destroying proteins, Science News, < http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins > (2015).

34. Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-

destroying proteins, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins> (2015).

35. Taussig, n., our beautiful sons could die before us, The Guardian, <http://www.theguard ian.com/lifeandstyle/2014/aug/16/our-beautiful-sons-could-die-before-us> (2014).

36. Walsh, F., Gene editing treats disease in mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35205954> (2016).

37. Walsh, F., Gene editing treats disease in mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35205954> (2016).

38. Walsh, F., Gene editing treats disease in mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35205954> (2016).

39. Walsh, F., Gene editing treats disease in mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35205954> (2016).

40. Walsh, F., Gene editing treats disease in mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35205954> (2016).

41. Genes and cancer, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002550-pdf.pdf> (2014).

42. Washington University school of Medicine, dnA of 50 breast cancer patients decoded, Science Newsline, <http://www.sciencenewsline.com/articles/2011040313000012.html> (2011).

43. Washington University school of Medicine, dnA of 50 breast cancer patients decoded, Science Newsline, <http://www.sciencenewsline.com/articles/2011040313000012.html> (2011).

44. Jamieson, n. B., Chang, d. K. and Biankin, A. V., Cancer genetics and implications for clinical management. Surgical Clinics of North America 95: 919–34 (2015).

45. Walter and Eliza Hall Institute, new genome-editing technology to help treat blood cancers, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150312202211.htm> (2015).

46. Walter and Eliza Hall Institute, new genome-editing technology to help treat blood cancers, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150312202211.htm> (2015).

47. Walter and Eliza Hall Institute, new genome-editing technology to help treat blood cancers, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150312202211.htm> (2015).

48. Fox, M., new gene-editing technique treats baby's leukemia, NBC News, <http://www.nbcnews.com/health/cancer/it-gone-gene-editing-technique-may-havecured-babys-leukemia-n458786> (2015).

49. Sample, I., Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells',The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/05/baby-girl-is-first in-the-world-to-be-treated-with-designer-immune-cells> (2015).

50. Sample, I., Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells',The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/05/baby-girl-is-first in-the-world-to-be-treated-with-designer-immune-cells> (2015).

51. Sample, I., Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells',The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/05/baby-girl-is-first in-the-world-to-be-treated-with-designer-immune-cells> (2015).

52. Fox, M., new gene-editing technique treats baby's leukemia, NBC News, <http://www.nbcnews.com/health/cancer/it-gone-gene-editing-technique-may-havecured-babys-leukemia-n458786> (2015).

53. Sample, I., Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells',The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/05/baby-girl-is-first in-the-world-to-be-treated-with-designer-immune-cells> (2015).

54. Fox, M., new gene-editing technique treats baby's leukemia, NBC News, <http://www.nbcnews.com/health/cancer/it-gone-gene-editing-technique-may-havecured-babys-leukemia-n458786> (2015).

55. Gelernter, J., Genetics of complex traits in psychiatry. Biological

Psychiatry 77: 36–42(2015).

56. Kerner, B., toward a deeper understanding of the genetics of bipolar disorder.Frontiers in Psychiatry 6: 105 (2015).

57. Harrison, P. J., Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relvance. Journal of Psychopharmacology 29: 85–96 (2015).

58. Harrison, P. J., Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relvance. Journal of Psychopharmacology 29: 85–96 (2015).

59. Di Forti, M., Iyegbe, C., sallis, H., Kolliakou, A., Falcone, M. A., Paparelli, A.,sirianni, M., La Cascia, C., stilo, s. A., Marques, t. R., Handley, R., Mondelli, V.,dazzan, P., Pariante, C., david, A. s., Morgan, C., Powell, J. and Murray, R. M.,Confirmation that the At1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. Biological Psychiatry 72: 811–16 (2012).

60. Moore, t. H., Zammit, s., Lingford-Hughes, A., Barnes, t. R., Jones, P. B., Burke, M.and Lewis, G., Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health oucomes: a systematic review. Lancet 370: 319–28 (2007).

61. Vincent, J., Gene editing could make pig organs suitable for human transplant one day, The Verge, <http://www.theverge.com/2015/10/14/9529493/pig-transplantgene-editing> (2015).

62. Cox, d. B., Platt, R. J. and Zhang, F., therapeutic genome editing: prospects and challenges. Nature Medicine 21: 121–31 (2015).

63. Cox, d. B., Platt, R. J. and Zhang, F., therapeutic genome editing: prospects and challenges. Nature Medicine 21: 121–31 (2015).

64. Cox, d. B., Platt, R. J. and Zhang, F., therapeutic genome editing: prospects and challenges. Nature Medicine 21: 121–31 (2015).

65. What is HIV/AIds? US Government, <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hivaids-101/what-is-hiv-aids/> (2015).

66. What is HIV/AIds? US Government, <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hivaids-101/what-is-hiv-aids/> (2015).

67. Cossins, d., How HIV destroys immune cells, The Scientist, <http://

www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/38739/title/How-HIV-destroys-Immune-Cells/>(2013).

68. HIV treatment, Terrence Higgins Trust, <http://www.tht.org.uk/myhiv/HIV-andyou/Your-treatment/HIV-treatment> (2015).

69. Roxby, P., 'Medical triumph' of prolonging HIV positive lives, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-13794889> (2011).

70. What is HIV/AIds? US Government, <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hivaids-101/what-is-hiv-aids/> (2015).

71. HIV treatment, Terrence Higgins Trust, <http://www.tht.org.uk/myhiv/HIV-andyou/Your-treatment/HIV-treatment> (2015).

72. Looney, d., Ma, A. and Johns, s., HIV therapy — the state of art. Current Topics in Microbiology and Immunology 389: 1–29 (2015).

73. Becker, Y., the molecular mechanism of human resistance to HIV-1 infection in persistently infected individuals: a review, hypothesis and implications. Virus Genes 31: 113–19 (2005).

74. Colen, B. d., A promising strategy against HIV, Harvard Gazette, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2014/11/a-promising-strategy-against-hiv/> (2014).

75. Colen, B. d., A promising strategy against HIV, Harvard Gazette, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2014/11/a-promising-strategy-against-hiv/> (2014).

76. Colen, B. d., A promising strategy against HIV, Harvard Gazette, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2014/11/a-promising-strategy-against-hiv/> (2014).

77. Colen, B. d., A promising strategy against HIV, Harvard Gazette, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2014/11/a-promising-strategy-against-hiv/> (2014).

78. Reardon, s., Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies, Nature News, <http://www.nature.com/news/leukaemia-success-heralds-wave-of-geneediting-therapies-1.18737#/b1> (2015).

79. Reardon, s., Leukaemia success heralds wave of gene-editing

therapies, Nature News, <http://www.nature.com/news/leukaemia-success-heralds-wave-of-geneediting-therapies-1.18737#/b1> (2015).

80. Grens, K., Genome editing cuts out HIV, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/40531/title/Genome-Editing-Cuts-out-HIV/>(2014).

81. Cellular scissors chop up HIV virus, Salk Institute, <http://www.salk.edu/news/pressrelease_details.php?press_id=2072> (2015).

82. Cellular scissors chop up HIV virus, Salk Institute, <http://www.salk.edu/news/pressrelease_details.php?press_id=2072> (2015).

83. HIV/AIds and hepatitis C (HCV), Positive Help, <http://www.positivehelpedinburgh.co.uk/hiv-hcv/> (2016).

84. Appleby, t. C., Perry, J. K., Murakami, E., Barauskas, o., Feng, J., Cho, A., Fox, d.,Wetmore, d. R., McGrath, M. E., Ray, A. s., sofia, M. J.,swaminathan, s. and Edwards, t. E., Viral replication: structural basis for RnA replication by the hepatitis C virus polymerase. Science 347: 771–5 (2015).

85. Keener, A. B., Combatting viruses with RnA-targeted CRIsPR, The Scientist,<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/42827/title/Combatting Viruses-with-RnA-targeted-CRIsPR/> (2015).

86. Carroll, J., Better than RnAi? Emory team modifies CRsPR-Cas9 tech for viral infections, Fierce Biotech Research, <http://www.fiercebiotechresearch.com/story better-rnai-emory-team-modifies-crispr-cas9-tech-viral-infections/2015-04-29>(2015).

87. Powers, J. H., Phoenix, J. A. and Zuckerman, d. M., Antibiotic uses and challenges:a comprehensive review from nRCWF, Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/723457> (2010).

88. Powers, J. H., Phoenix, J. A. and Zuckerman, d. M., Antibiotic uses and challenges:a comprehensive review from nRCWF, Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/723457> (2010).

89. Powers, J. H., Phoenix, J. A. and Zuckerman, d. M., Antibiotic uses and challenges:a comprehensive review from nRCWF, Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/723457> (2010).

90. Powers, J. H., Phoenix, J. A. and Zuckerman, d. M., Antibiotic uses and challenges:a comprehensive review from nRCWF, Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/723457> (2010).

91. Asociación RUVId, Effets of antibiotics on gut flora analyzed,Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/01/130109081145.htm> (2013).

92. North Carolina state University, Antibiotic ‘smart bomb’ can target specific strains of bacteria, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140130110953.htm> (2014).

93. North Carolina state University, Antibiotic ‘smart bomb’ can target specific strains of bacteria, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140130110953.htm> (2014).

94. Rood, J., CRIsPR chain reaction, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/42504/title/CRIsPR-Chain-Reaction/> (2015).

95. Boyle, A., Gene method makes mutants more easily, and sparks concerns,NBC News, <http://www.nbcnews.com/science/science-news/gene-method-makesmutants-more-easily-sparks-concerns-n326831> (2015).

96. Sample, I., Anti-malarial mosquitoes created using controversial genetic technology, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/23/antimalarial-mosquitoes-created-using-controversial-genetic-technology> (2015).

97. Sample, I., Anti-malarial mosquitoes created using controversial genetic technology, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/23/antimalarial-mosquitoes-created-using-controversial-genetic-technology> (2015).

98. Osborne, H., Mosquitoes genetically modified to be infertile in bid to reduce spread of malaria, International Business Times, <http://www.ibtimes.co.uk/mosquitoesgenetically-modified-be-infertile-bid-reduce-spread-malaria-1532178> (2015)

99. Osborne, H., Mosquitoes genetically modified to be infertile in bid to

reduce spread of malaria, International Business Times, <http://www.ibtimes.co.uk/mosquitoesgenetically-modified-be-infertile-bid-reduce-spread-malaria-1532178> (2015)

100. Sample, I., Anti-malarial mosquitoes created using controversial genetic technology, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/23/antimalarial-mosquitoes-created-using-controversial-genetic-technology> (2015).

101. Associated Press, Boom in gene-editing studies amid ethics debate over its use,KRQE News 13, <http://krqe.com/2015/10/18/boom-in-gene-editing-studies-amidethics-debate-over-its-use/> (2015).

102. Kamimura, K., suda, t., Zhang, G. and Liu, d., Advances in gene delivery systems.Pharmaceutical Medicine 25: 293–306 (2011).

103. Fischer, A., Hacein-Bey-Abina, s. and Cavazzana-Calvo, M., Gene therapy of primary t cell immunodeficiencies.Gene 525: 170–3 (2013).

104. Associated Press, Boom in gene-editing studies amid ethics debate over its use,KRQE News 13, <http://krqe.com/2015/10/18/boom-in-gene-editing-studies-amidethics-debate-over-its-use/> (2015).

105. Begley, s., Advances in gene editing, and hype, underlie Editas move to go public,STAT, <http://www.statnews.com/2016/01/05/advances-gene-editing-editas/> (2016).

106. Chen, X. and Goncalves, M. A., Engineered Viruses as Genome Editing devices.Molecular Therapeutics (2015).

107. La Fountaine, J. s., Fathe, K. and smyth, H. d. delivery and therapeutic applications of gene editing technologies ZFns, tALEns, and CRIsPR/Cas9. International Journal of Pharmaceutics 494: 180–94 (2015).

108. Johnson, A. d., Richardson, E., Bachvarova, R. F. and Crother, B. I., Evolution of the germ line–soma relationship in vertebrate embryos. Reproduction 141: 291–300(2011).

109. Stanford, P. K., August Weismann's theory of the germ-plasm and the problem of unconceived alternatives. History and Philosophy of the Life Sciences 27: 163–99 (2005).

110. Sabour, d. and scholer, H. R., Reprogramming and the mammalian germline: the Weismann barrier revisited. Current Opinion in Cell Biology 24: 716–23 (2012).

111. Chapman, K. M., Medrano, G. A., Jaichander, P., Chaudhary, J., Waits, A. E.,nobrega, M. A., Hotaling, J. M., ober, C. and Hamra, F. K., targeted germline modifications in rats using CRsPR/Cas9 and spermatogonial stem cells. Cell Reports 10: 1828–35 (2015).

112. Stouffs, K.,seneca, s. and Lissens, W., Genetic causes of male infertility. Annalesd'endocrinologie (Paris) 75: 109–11 (2014).

113. Takehashi, M., Kanatsu-shinohara, M. and shinohara, t., Generation of genetically modified animals using spermatogonial stem cells.Development Growth and Differentiatio 52: 303–10 (2010).



第八章
再生生命

如果有一天，我们能够随时更换出错、生病、损坏或仅仅是衰老的器官，那么疾病就会是一件稀罕事，人类的自然寿命会得到极大的延长，也许可以到永远。其实，这样的梦想在人类社会中有着悠久的历史，如希腊神话中普罗米修斯因为从奥林匹斯山偷取火种而激怒了宙斯，作为惩罚，他被用锁链缚在岩石上，每晚被鹰啄食肝脏。[注]因为普罗米修斯有不死之身，他的肝脏每天都会重新长出来，让他一次又一次地受到同样的折磨，直到永远。在这个可怕的故事中，选择的器官考虑得很好，因为我们现在知道了肝脏是唯一能在受损后自发再生的人类器官。肝脏的古希腊名“hapar”是由“hepaomai”衍生而来，意思是“修复自己”，古希腊人可能当时也知道肝脏的这种特性。[注]

除了肝脏作为一个器官能够自我再生，还有一些人体组织也可以。皮肤组织能够再生这一点我们早就知道了。医学中的植皮手术拥有悠久的历史，生活在大约公元前600年的恒河岸边的印度外科医师苏胥如塔（Sushrutha）是史上有记录的第一个进行植皮手术的人。他是鼻部重建的专家，这种手术在那时有一定的需求量，因为犯有盗窃和通奸等罪行的人会受到割去鼻子的惩罚。[注]苏胥如塔的方法是从前额切下一条皮，让它仍与原有部位连着，同时用这条皮来重建被割掉的鼻子。在植皮完全长好之后，再把它与前额的联系割裂。[注]

另一种可以移植的人类组织是骨髓。骨髓可以产生我们的血细胞，既包括携氧到身体各处并移除二氧化碳废弃物的红细胞，也包括组成人体免疫系统的白细胞。第一个意识到骨髓移植具有治疗白血病和其他种类血癌的潜力的人是唐纳尔·托马斯（E. Donnall Thomas），他就职于西雅图弗瑞德·哈金森癌症研究中心。[注]20世纪60年代，托马斯团队开始研究骨髓移植的方法，先用放疗和化疗摧毁癌症患者体内的患病骨髓，再用健康供体的

骨髓来替换它。由于这项技术，一些曾经代表死刑审判的白血病类型现在可达到90%的治愈率。在能找到合适的供体的情况下，骨髓移植也被成功用于治疗镰刀型贫血症等非恶性血液病。作为对托马斯的认可，1990年，他被授予诺贝尔生理学或医学奖。

我们现在认识到，皮肤之所以被移植到另一处后还能重新生长，移植的骨髓之所以能够再生全新的血液系统，都是因为一种特殊类型的细胞——干细胞。干细胞与一般细胞的不同之处在于它们能够无限分裂，能够产生多种特化的细胞类型。干细胞的存在反映出我们的生命都始于一个单细胞——受精卵的事实。经过胚胎发育，单个受精卵细胞会最终发育成具有约4万亿细胞的人体，这4万亿细胞又可以根据它们特定的性质，被区分为200多种细胞类型。不同类型的细胞在形状、大小和功能特性上有所区别，但归根结底是因为它们虽然共有同一个基因组，但各个基因开启和关闭的程度会随细胞类型的不同而改变。

天赋异禀的细胞

最早的胚胎中每个细胞都有能力产生身体中的任何细胞，这就是所谓的“多能性”。我们对多能性的了解来自第二章中讲到的实验，从早期小鼠胚胎中分离出的胚胎干细胞在注射入另一个小鼠胚胎中后，可以产生包括精子和卵细胞在内的任意细胞类型。马丁·埃文斯对于胚胎干细胞的这一发现带来了产生基因敲除和敲入小鼠的技术。随后，人们也曾协力在其他哺乳动物中寻找胚胎干细胞，但就像我们讲过的，除了最近在同为啮齿类的大鼠中有些收获以外，寻找并不成功。我们也已经说过，除了这两种老鼠以外，还有一种哺乳动物也能分离出胚胎干细胞，那就是我们人类。

通过使用试管婴儿父母所捐赠的“多余的”早期胚胎，威斯康星大学的詹姆斯·汤姆森（James Thomson）及其同事在1998年首次实现了这一成就。汤姆森团队从这些胚胎中产生了5个永生化的胚胎干细胞系，其他研究者在后来的工作中又分离出几百个。出于显而易见的伦理学原因，我们不可能对人类胚胎干细胞进行多能性的终极检验——注射入早期人胚胎中，再植入女性体内，看看这些胚胎干细胞是否在生出的“嵌合体”人类中产生了所有的人体细胞类型。但是，人胚胎干细胞具有多能性细胞所有预期的应有的特征。比如，它们在注射入小鼠体内后会产生第二章中提过的畸胎瘤，这也是小鼠胚胎干细胞的一个关键性质。对于治疗目的而言，人胚胎干细胞最重要的一个性质是，它在接触到有诱导作用的化学物质时，可以在培养皿中产生各种特化的人体细胞类型，像是对胚胎发育中事件的一种模拟。

在正常胚胎发育过程中，干细胞通过一个叫分化的过程产生更加特化的细胞类型。[注]分化过程能产生所有人体细胞类型以及组织和器官，是被生长因子、激素等能与干细胞表面受体结合的化学信使所触发的。干细胞表面的受体被激活时会向细胞核传递信号，这些信号再激活调控因子，调控因子就按照一定规则开启一些基因，关闭另一些基因。这就是为什么一个细胞会变成搏动的心肌细胞，而另一个细胞会变成脑中传递电冲动的神经元。

在胚胎中，分化是以高度有序的方式发生的，首先是形成基础的胚层，然后是主要器官，最后是器官中特化的细胞类型。[注]发育生物学家过去几十年里的研究重点就是鉴定参与调控这种“基因表达交响曲”的基因。经过不懈的探索，他们发现了调控基本体制的基因（令人惊叹的是，这些基因大多是保守[注]的）和决定特定组织和器官发育的基因。[注]，[注]

要想达到为1型糖尿病患者提供新胰脏，或是为帕金森症病人替换出错的神经元等治疗目的，这种用胚胎干细胞生成人体各种细胞类型、组织和器官的方法所面临的主要挑战是模拟胚胎中产生相应细胞类型的信号。所以，研究活体胚胎中胰脏或脑的发育所产生的信息是非常重要的。然而，因为这些发育过程原本是在胚胎中高度结构化的环境中进行的，要想在培养皿中重现它们绝非易事。[注]

一个成功的案例是用人胚胎干细胞来产生能分泌胰岛素的胰岛B细胞。[注]全世界约有4亿人患糖尿病，其中有5%～10%属于1型糖尿病，此类患者的胰岛B细胞通常会因自身免疫疾病而遭到破坏。[注]1型糖尿病患者可以相对正常地生活，这要感谢我们在第二章讲到的人工胰岛素。但是，这些患者必须按时注射胰岛素，时常进行指尖采血来监控自己的血糖，对吃的东西和就餐时间也要严格控制。[注]但对孩子来讲，坚持这些就更困难了。一旦自我管理不当，高血糖可能会导致神经和肾脏受损、失明和寿命缩短。

哈佛大学的道格·梅尔顿（Doug Melton）曾在蛙胚胎发育的分子机制方面做出重要发现，但在自己的两个孩子被诊断患有1型糖尿病之后，他转而开始尝试在培养皿中生成人胰岛B细胞。他说：“我们想用‘大自然的解决方案’替代胰岛素注射。”[注]2014年10月，梅尔顿说，他的团队发明了一种用人胚胎干细胞来产生巨量胰岛B细胞的方法。“为了解决这个问题，我们研究了在胰岛B细胞正常发育过程中所有开启、然后关闭的基因，”他说，“在知道是哪些基因之后，我们就要找一种方法来操控它们的活动。”

(注)梅尔顿的团队测试了几百种培养条件，才找到一个包含6个步骤、耗时40天的产生胰岛B细胞的方法。这种方法能产生几亿个胰岛B细胞，能够满足给1型糖尿病人做细胞移植所需的用量。为了证明这些胰岛B细胞是有功能的，梅尔顿的团队用触发胰腺分泌胰岛素的正常生理刺激——葡萄糖来处理这些细胞，表明这些细胞可以在它的刺激下产生胰岛素。

洛克菲勒大学的伊莱恩·富克斯（Elaine Fuchs）盛赞了这一发现："几十年来，研究者一直在尝试产生可以在使细胞分泌胰岛素的环境条件下长期培养和传代的人胰岛B细胞。梅尔顿的团队现在攻克了这个难题，为糖尿病的药物开发和移植疗法开启了一扇门。"(注)然而，这些细胞通向临床治疗的道路上还有一些障碍。其中一个问题是，1型糖尿病一般是由自身免疫问题导致的，那么植入的胰岛B细胞就需要受到保护，使它不被病人自身的防御机制所攻击。我们可以给患者服用抑制免疫系统的药物，但这种方法本身有一定的风险，所以梅尔顿倾向于使用其他策略，比如把植入的细胞封装在网状装置中，保护它们免受免疫细胞的攻击。梅尔顿正在与麻省理工学院的生物工程师丹尼尔·安德森（Daniel Anderson）一起开发这项策略。(注)

安德森设计了一种可以植入糖尿病患者体内的胶囊，这种胶囊由多层水凝胶组成，有的层中含有胰岛B细胞，有的层中含有消炎药来抑制纤维化组织的生长，因为纤维化组织会阻碍细胞获得氧气，并且影响它们感受血糖水平、释放胰岛素的能力。(注)这种装置现在正在小鼠模型中进行测试。"我们着实获得了一些让我们非常激动的成果，"安德森说，"总的来说，我们有理由相信，把道格的细胞放在我们的装置用来治愈动物的糖尿病是有可能的。"(注)另一种策略则是对胰岛B细胞表面的蛋白质进行遗传修饰，让它们无法被免疫系统识别。基因组编辑技术对此可能很重要，因为它可以让我们精确地改变胚胎干细胞或它们所分化出的细胞的特征。

虽然人胚胎干细胞的多能性有着令人激动的医疗潜力，但这些细胞的研发和使用也有它的问题。首先，胚胎干细胞需从人类胚胎中取得，这就产生了一些伦理问题。对于那些认为早期人类胚胎与孩子或成年人有同等权利的人来说，使用这种细胞无异于谋杀。在乔治·布什任总统时的美国，这种观点对公共资金资助的胚胎干细胞研究产生了重要影响。(注)当时，所有对此类研究的联邦资助都被撤回了，只有加利福尼亚州再生医学研究所等私人基金和组织还允许前沿的胚胎干细胞工作继续进行。在德国，使用胚胎的研究受到1991年颁布的《胚胎保护法》的限制，这项法案规定，产生胚胎干细胞系是犯罪行为。(注)

开发胚胎干细胞的医疗应用的科学家面对的伦理学问题之外的另一个阻碍。在第五章中，我提到把组织或器官从一个人移植到另一个人时，会如何因MHC的差异而产生对所移植组织或器官的排斥反应。我们的免疫系统会检测到不匹配的MHC然后把植入的组织或器官当作异物进行攻击。因此，需要新的肝脏、心脏和肾脏的人必须找到一个有相似MHC组成的器官捐献者，二人必须精确匹配。MHC的匹配对于想在医疗中使用胚胎干细胞来源的细胞研究者来说也是一个问题，[注]因为胚胎干细胞都是源于某个特定遗传背景的人类胚胎，它们也有特定的MHC组成，所以也需要被精确匹配。

克隆的争议

问题的解决方案来自对克隆哺乳动物能力的发现。1996年，克隆羊多莉诞生了。它是世上首只从已分化的成年细胞中克隆出的哺乳动物，它的诞生粉碎了细胞一旦分化就失去产生其他细胞类型潜力这种理论。基思·坎贝尔（Keith Campbell）、伊恩·维尔穆特（Ian Wilmut）和他们在罗斯林研究所的同事们从一只羊的乳腺细胞中取出细胞核，把它注入另一只羊已去核的卵细胞之中。他们表明，当已分化细胞的基因组被置于卵细胞的细胞质的环境中时，它可以被“重编程”，发育成一个新的、完整的生物体。[注]事实上，多莉羊的诞生并不是人们第一次实现对动物的克隆。20世纪60年代，牛津大学的约翰·格登（John Gurdon）以完全相同的方式用已分化的蛙细胞核产生了克隆蛙，[注]但这个发现后来没能在小鼠中复制出来，让人们以为这是两栖动物独有的怪现象。所以，多莉羊的诞生才如此让人吃惊，也启发和刺激了人们去更加详细地探索克隆和多能性现象。

多莉羊的诞生和随后对包括小鼠在内的其他哺乳动物的成功克隆，提出了是否有可能克隆人类的问题。因为克隆是个效率很低的过程，很多克隆的胚胎不能发育，即使能发育也有各种缺陷，所以就算只考虑安全性，克隆人类也是极度不合时宜的，更不用说它有很多伦理问题了。然而，克隆的人类胚胎或许可以成为用于医疗的胚胎干细胞乃至组织的宝贵来源。[注]我们可以让需要更换组织或器官的人提供一个已分化的细胞，比如表皮细胞，然后取出它的细胞核，将它导入人类卵细胞，从而产生克隆胚胎。从这个克隆胚胎中，我们可以获得胚胎干细胞，最终获得用于移植的组织或器官。因为这样得到的组织和器官与接受移植的人具有完全相同的遗传组成，就不会产生排斥。克隆的胚胎干细胞也会对研究疾病的分子基础起到重要作用，因为它们可以被用来产生某个人有缺陷的组织或器官，来探索此人的遗传差异是如何导致这种缺陷的。比如，从患有肌肉萎缩症的人中克隆的胚胎干细胞可以被分化为肌肉细胞，来研究该病的致病遗传缺陷

——抗肌萎缩蛋白的缺失是如何导致肌肉的完整性和肌肉强度的消解的。[注]

因此，我们有重要的理由产生克隆的人胚胎干细胞。然而，与伦理问题一样，获得这些细胞的技术之路也远不是直截了当的。2004年，首尔大学的黄禹锡（Woo–Suk Hwang）及其同事在《自然》杂志上发表了一项研究，展示了他们克隆人类胚胎并从中分离出胚胎干细胞的证据。[注]他们随后又在《科学》杂志上发表了对此的一项扩展研究，证明他们用从患者身上取出的表皮细胞产生了11个胚胎干细胞系。这项发现让黄禹锡成为名人——大韩航空为他提供免费搭乘头等舱的待遇，政府授予他“最高科学家”称号。韩国甚至发行了一套致敬黄禹锡的邮票，上面有一个从轮椅上站起来的人的剪影，标志着干细胞研究潜在的应用价值。黄禹锡自己曾说：“我希望作为一名纯粹的科学家被历史铭记，我希望这项技术被应用于全人类。”[注]韩国之外也是一片赞许之声，匹兹堡大学的生殖生物学家杰拉尔德·沙滕（Gerald Schatten）说，黄禹锡的发现“证明了一个人不需要身处霍华德·休斯医学研究所或者第一世界国家才能做出如此杰出的发现，说韩国人只是玩玩空手道是不公平的”。[注]

但就在黄禹锡声名鹊起之时，对他的质疑也在涌现。已离开黄禹锡课题组的前博士后研究员柳永俊（Young–Joon Ryu）怀疑黄禹锡发表的报告中有违规操作，[注]他将此事透露给一些韩国记者，于是媒体开展调查，进而挖出黄禹锡强迫实验室中年轻女研究员捐献卵细胞的证据（卵细胞是克隆工作所必需，但这种获取方式是完全不道德的）以及伪造数据的证据。首尔大学启动了对黄禹锡工作的调查，最终得到了确凿的结论：“2005年《科学》杂志刊登的论文中的数据不是由单纯的错误导致的，只能被看作有意的造假，使得从两个干细胞系中获得的结果看起来像是来自11个细胞系。”[注]2009年，黄禹锡被指控“数据造假、滥用研究资金、非法交易人类卵细胞”，被判处有期徒刑18个月，缓刑两年，但他最终并未入狱服刑。2014年，黄禹锡在回顾此事时说：“我制造了一场幻觉，让它看上去像真的一样。我在自己制造的气泡中迷失了。”[注]

黄禹锡数据造假事件的曝光让一些人开始对通过克隆人类胚胎的方式来获取胚胎干细胞的想法产生怀疑，而这个研究方向上也一直缺乏正面的结果，似乎加深了人们的疑虑。但在2013年5月，俄勒冈健康与科学大学的舒克拉特·米塔利波夫（Shoukhrat Mitalipov）和同事用胎儿表皮细胞和一名8个月大的婴儿的细胞先后产生了胚胎干细胞，这名婴儿患有一种叫Leigh氏综合征（又称亚急性坏死性脑病）的罕见代谢疾病。[注]米塔利波

夫的团队通过在猴子克隆研究中预先测试各种不同的实验方法，才做成了其他团队没能做成的事。研究者也通过实验证明了他们克隆的胚胎干细胞可以产生多种细胞类型，包括能够自主收缩的心脏细胞。

米塔利波夫的成功仍然没有回答是否能从成年人身上克隆得到胚胎干细胞的问题。2014年4月，首尔的抱川中文医科大学的郑勇奇（音译，Young Gie Chung）和李东律（音译，Dong Ryul Lee）及其同事，以及纽约干细胞基金会研究所的迪特尔·埃格利（Dieter Egli）团队分别证明了这种可能性。在第一项研究中，克隆的胚胎干细胞是用年龄分别为35岁和75岁的两位健康男性的细胞核产生的，而第二项研究是从一位患1型糖尿病的32岁女性身上克隆得到了胚胎干细胞。注在第二项研究中，研究者也成功把胚胎干细胞分化成胰岛素分泌细胞。

讽刺的是，科学家终于证明可以从成年人中克隆得到胚胎，用以产生人胚胎干细胞的新闻并没有10年前黄禹锡最初宣布此消息时那样轰动。这是因为在中间的10年，有其他产生多能性细胞的途径出现了，其中之一就是我们在第七章提到的研究睾丸中产生精子的干细胞的科学家所发现的。他们的研究表明，只要有正确的生长因子和激素的组合，这种干细胞可以分化成多种细胞类型。2009年华盛顿的乔治城大学医学中心的马丁·迪姆（Martin Dym）领导的一项研究表明，人睾丸干细胞可以被诱导分化成胰脏、心脏或大脑中的细胞类型。迪姆说："有了这些进展，再经过进一步的验证，可能在不远的将来，人得了病可以被自己睾丸中的活检样本治好。"注这项发现也意味着产生精子和卵细胞的干细胞与胚胎干细胞不像人们之前所想的那么不同。事实上，胚胎干细胞至高无上的地位正受到很多科学发现的激烈挑战。

重编程的革命

东京大学的山中伸弥（Shinya Yamanaka）开启的一个研究方向带来了令人吃惊的结论。我在"克隆的争议"一节中提到，已分化的细胞核被转到去核的卵细胞中时会如何导致细胞核中遗传信息的"重编程"，使它获得产生生物体中所有细胞类型的能力。这一定是因为卵细胞的细胞质中的调控因子改变了基因表达，创造出这种多能性的状态。山中伸弥论证道，如果可以找到克隆过程中所发生的基因表达的变化，就有可能通过在已分化细胞中人工诱导这些变化，从而创造出与胚胎干细胞等价的多能性细胞。果然，他发现了4个在重编程过程中起到关键作用的编码转录因子的基因，通过在表皮细胞中表达这些基因，他成功使细胞进入多能性状态。山中伸弥将这些细胞命名为诱导性多能干细胞，简称iPS细胞（见图8–1）。注如果将iPS细胞置于不同环境条件下，就可以把它们诱导分化成各种特化

的细胞类型。这项发现使山中伸弥在2012年与约翰·格登一起获得了诺贝尔生理学或医学奖。[注]在表达诱导性基因时，山中伸弥使用的是反转录病毒的构件，这种方法所产生的iPS细胞如果用于治疗会造成一定的安全隐患，因为就像我们在第二章中看到的，用病毒方法表达基因的方式可能会致癌。不过，后续研究证明，可以用导入转录因子的蛋白质的方法来创建iPS细胞，人们在这些蛋白质上添加了特殊的标签，使它们能够穿过细胞膜，进入细胞。[注]

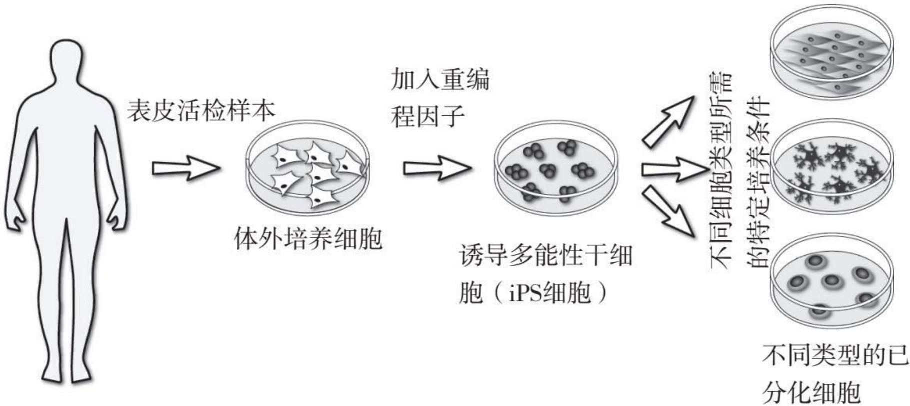


图8–1 诱导多能性干细胞

事实上，在2014年1月《自然》杂志上的两篇论文发表之后的短时间里，产生iPS细胞看起来简直易如反掌。[注]这两项研究的作者是小保方晴子（Haruko Obokata），她就职于日本神户市的日本理化学研究所的发育生物学中心，年仅30岁的她也因此成了国际名人。小保方晴子声称发现了小鼠表皮细胞只需要被置于弱柠檬酸溶液中半小时，或者仅仅是受到挤压，就会神奇地转化为iPS细胞，或者说转化为“STAP细胞”——这是小保方晴子自己创造的缩写，意思是“刺激触发的多能性获得”。[注]这项发现似乎不仅提供了一种更简单的、产生iPS细胞的方法，还有更广泛的意义。因为小保方晴子指出，STAP机制可以帮助我们理解细胞是如何处理我们一生中所积累的磨损和消耗的。她说：“通过研究这种机制，我们也可以更深入地了解细胞的年龄是如何被锁定的。”[注]伦敦大学国王学院的干细胞生物学家达斯科·伊利克（Dusko Ilic）评论这项研究时，说它是“干细胞生物学中划时代的重大科学发现”。[注]

这些发现除了让我们担心喝果汁是否会让喉咙里的细胞产生多能性以外，从科学的角度看，它们简直太好了，几乎不像是真的。事实果然如此。就

在小保方晴子被视作冉冉升起的科学新星时，一些记者想知道她是不是正在走向自己的诺贝尔奖、与山中伸弥和格登比肩时，她的故事已经在分崩离析了。小保方晴子的论文发表不过几天，科学博客和Twitter（推特）上就有一些指控浮出水面，认为她论文中的一些图片有篡改的痕迹，正文也有部分内容是抄袭的。日本理化学研究所启动了调查。2014年4月1日，日本理化学研究所宣布小保方晴子确有科研不端行为。面对媒体的反弹，小保方晴子做出回应，为她“欠缺努力、准备工作和技巧”以致方法论的错误和数据管理的混乱而道歉，但她否认伪造结果。

但是，其他研究者也没能重复出小保方晴子的实验结果。进一步的调查表明，STAP细胞在遗传上与它本应来自的小鼠不符。小保方晴子通过律师说，她不能理解为什么会这样，但从逻辑上来看，STAP细胞只是被标错标签的普通的胚胎干细胞。小保方晴子的倒台似乎已成定局，但这个故事还有一个更悲剧的结尾。在小保方晴子造假事件曝光以后，日本理化学研究所开始调查这件丑闻为何会被允许发生，而小保方晴子的导师、理化学所发育生物学中心的副所长、干细胞生物学家笹井芳树（Yoshiki Sasai）因没有更加仔细审阅这些结果而备受指责。虽然笹井芳树没有直接参与造假，但用他自己的话来说，他“被耻辱感淹没了”。2014年8月上旬，在精神病医院接受了一个月的抑郁症治疗后，笹井芳树在研究所对面的研究楼跳楼身亡，并留下了三封遗书。其中一封是写给小保方晴子的，他在信中恳求：“请务必重新制作出STAP细胞。”然而后来，无论是小保方晴子自己，还是其他的研究者，都没能重复制作出STAP细胞。

围绕着STAP细胞的丑闻不应该影响真正iPS细胞的真实存在性，因为现在全世界已有几千家实验室可重复地产生这样的iPS细胞。与胚胎干细胞相比，iPS细胞有很多潜在的优势。首先，关于它的伦理争议要少得多，因为它不是从人类胚胎中衍生而来。而且，因为iPS细胞可以从任何人已分化的细胞中产生，那么我们就有可能用一个人的iPS细胞所产生的组织或器官来治疗他自己。另外，与克隆和衍生胚胎干细胞的复杂过程相比，产生iPS细胞的方法相对简易，这也是人们现在对它在科研和医疗中的潜力如此激动的背后因素之一。iPS细胞不同于睾丸干细胞，后者只能从睾丸活检样本中获得，而活检本身就有一定的风险且显然只能应用于男性。胚胎干细胞和iPS细胞都可以产生临床治疗所需的细胞类型。我们在“天赋异禀的细胞”一节中已经看到，道格·梅尔顿和同事是如何发现一种用人胚胎干细胞产生大量胰岛B细胞的方法的，而梅尔顿也发现，他可以用人iPS细胞来产生胰岛B细胞。

胚胎干细胞或iPS细胞到底能不能被培养成完整的器官呢？这里的难点在

于，器官是一个复杂结构，通常由多种细胞类型和血管精确地组装而成。不过，这个领域最近也有一些令人激动的进展。2013年7月，横滨市立大学的武部贵则（Takanori Takebe）及其同事用iPS细胞制造出“迷你肝脏”。[注]他们用iPS细胞生成了三种正常人类胚胎发育的肝脏所含有的细胞类型，即肝脏内胚层细胞、间充质干细胞和内皮细胞。当这三种细胞被混合在一起时，它们不仅可以在培养物中分裂，还会自己组织成具有三维结构的“肝芽”，还能形成血管。这种人类肝芽在移植入不会对人类组织产生免疫排斥的小鼠中后，能够逐渐发育成熟，人类血管能与小鼠的血管连接到一起，肝芽开始执行成熟肝器官的很多功能，比如代谢糖类和药物。如果小鼠自身肝脏的功能丧失，人类肝芽能够维持小鼠两个月的生命。研究者称，“这是第一例用多能干细胞产生有功能的人体器官的报告”。[注]伦敦玛丽女王大学的干细胞专家马尔科姆·艾利森（Malcolm Allison）认为，这项发现提供了“独特的可能性，让我们能够用肝衰竭患者的表皮细胞产生迷你肝脏，并避免了常规肝移植所必须面临的免疫排斥问题”。[注]

自组织的器官

当然，不是只有肝脏的细胞才能自组织形成器官或者部分器官。近年来，世界各地的研究者已经成功诱使干细胞发育成眼、肠道、肾脏、胰脏、前列腺、肺、胃和乳房等处组织的类似结构。[注]这些微型器官近似物可以模拟真实器官的一些结构和功能，因而被称作“类器官”。类器官可以帮助我们更好地理解人类胚胎的发育过程，可以作为疾病模型和药物筛选的平台，最终还有可能用于拯救受损的器官。2015年7月，剑桥大学韦尔科姆基金会和MRC干细胞研究所所长奥斯汀·史密斯（Austin Smith）说，它“可能是近五六年来干细胞领域最卓越的成就”。[注]

不过，类器官只是与真实器官部分相似，但远远称不上真实器官的完美代表。有的类器官缺乏关键的细胞类型，还有的只能重现该器官在胚胎发育中几个最初的阶段。但这些研究中很有意思的一点是，干细胞只需要非常少的鼓励就能自我组装成精巧的结构。一些科学家对于干细胞的这种自组织特性并不感到惊讶。昆士兰大学的梅利莎·利特尔（Melissa Little）认为，“胚胎本身的自组织能力就很不可思议，它不需要任何模板或者地图”。[注]在某种程度上，我们在20世纪初就已经知道这个现象了，当时的胚胎学家发现被打散成单细胞的海绵还能够重新组装起来，但很多科学家都曾对更复杂的动物的器官是否也能有如此简单、直接的自组织原则感到怀疑。

这是因为使用标准培养条件来培养干细胞产生了一些具有误导性的实验结

果，因为传统的培养方法是在塑料培养皿中把细胞铺成二维细胞层。当人们意识到细胞在基质胶中生长会有非常不同的表现时，这个领域向前迈出了重要的一步。在体内，细胞被围绕在具有三维网状结构的“细胞外基质”之中，而基质胶是一种软凝胶，可以模拟细胞外基质的环境。20世纪初，劳伦斯伯克利国家实验室的癌症研究者米娜·比斯尔（Mina Bissell）发现，乳腺细胞在三维结构中的表现与在常规培养条件下的表现非常不同，帮助人们改变了认识。[注]另外一次重要的进步发生在2011年，笹井芳树展示了他可以培养出局部的眼睛或脑垂体等身体结构。[注]

类器官不仅使我们又有可能在体外培养移植所用器官的道路上前进一步，还被证明对生物医学研究很重要。荷兰乌德勒支的干细胞与发育生物学研究所的汉斯·克雷弗斯（Hans Clevers）及其同事在创造“迷你肠道”的结构方面取得重要进展。在2007年发现小鼠中的肠干细胞之后，克雷弗斯决定看看这些细胞在基质胶中长得怎么样，与常规的培养条件相比有什么不同。“我们只是想试试，”他说，“我们当时希望能得到一个细胞球或者细胞团。”[注]但惊人的是，经过几个月的培养后，肠干细胞分化出像小肠中吸收营养的小肠绒毛一样的结构，还有绒毛之间深深凹陷的“小肠隐窝”。克雷弗斯说：“这些结构让我们完全惊呆了，它们看起来就像真的肠道一样。”[注]

克雷弗斯团队现在正用从人的肠干细胞中长出来的迷你肠道研究治疗囊性纤维化药物的有效性。我们在第二章中已经看到，囊性纤维化是由囊性纤维化跨膜转导调节因子蛋白的缺失引起的，这种蛋白质能允许氯离子流出肺部细胞，它在胰腺和肠道的细胞中也有同样的功能，所以该病患者一般也有消化问题。克雷弗斯团队从囊性纤维化患者中提取直肠活检样本，用样本中的细胞来产生个人化的肠道类器官，然后用一种潜在的药物进行处理。如果这种药物可以开启囊性纤维化跨膜转导调节因子离子通道，水就会流入肠道类器官，使类器官膨胀变大。“这是个非黑即白的检验。”克雷弗斯说，用它作为第一道筛选，比人体试验更快、更便宜，也更安全。[注]人们已经用这种方法评估了依伐卡托和另外5种治疗囊性纤维化的药物在约100名患者中的药效，而且至少有两名患者因此开始服用依伐卡托了。

克雷弗斯和同事也在用类器官测试癌症的治疗方案。他们从直肠的肿瘤中提取细胞，从中培养出肠道类器官，并与纽约州冷泉港实验室的癌症研究者戴维·图夫森（David Tuveson）合作，也从胰腺癌患者的活检标本中培养出胰腺类器官。他们现在正用这两种类器官寻找对于某一特定肿瘤最有效的药物。“患者需要的是一种针对他们所患癌症种类的合乎逻辑的方

案，”图夫森说，“我对我们的发现感到非常激动。”[注]

对于致力于培养器官的人来说，大脑无疑是一个最大的挑战。像我们在第三章中提到的，人脑是我们体内最复杂的结构，甚至是宇宙中已知的最复杂的结构（外星人的脑可能会更复杂）。在体外长出完整的人脑，这种要求可能太高了，而维也纳的分子生物科技研究所的于尔根·克诺布利希（Jürgen Knoblich）及其同事最近仍然在这方面取得了不小的进展，使细胞长成与一些脑区类似的结构。克诺布利希团队首先用人的表皮细胞创造出iPS细胞，然后用对大脑发育起重要作用的生长因子等化学物质来培养这些细胞。iPS细胞首先分化成神经外胚层，这层细胞在正常胚胎中最终会发育为神经系统。研究者把细胞层悬浮在胶状“支架”中，帮助它发展出三维结构。令人称奇的是，在不到一个月的时间里，干细胞就发育成微小的、含有大部分脑区的类器官。“如果我们离远些整体看，它不是脑，”克诺布利希说，“但我们的培养物包含多个互相有功能性联系的脑区。”[注]除了人脑外层结构大脑皮层的部分区域以外，这些类器官也包含与大脑皮层有联系的前脑的一些区域以及产生脑脊液的脉络丛。

这些类器官对研究人脑疾病很有用。小头症患者出生时头就比常人小，大多数小头症儿童的脑体积也较小，并伴有智力障碍。克诺布利希和他的同事生成了一名小头症患者的iPS细胞，并用它来创造脑类器官。[注]在大脑发育的最初阶段，干细胞会经历一个自我增殖的时期，通过分裂出更多干细胞来增加自身的数量，一段时间后，其中一些干细胞会开始产生神经元。克诺布利希团队发现，在小头症患者的iPS细胞中，干细胞增殖的时间缩短了，这意味着小头症的病因之一是患者没有足够的干细胞发育成神经元，因此脑体积较小。研究者也发现小头症的脑结构中减少的神经元数目与中心体蛋白的缺乏有关，这个蛋白质有重要的调控神经元生长的功能。[注]当克诺布利希团队把中心体蛋白加到小头症的类器官中时，神经元的数目增加了。[注]所以，促进大脑中该蛋白的表达，有可能成为治疗小头症的一种方法。

2015年10月，俄亥俄州立大学的勒内·阿南德（Rene Anand）在一次会议上宣布，他的团队在产生脑类器官方面取得的重大突破：他们从人iPS细胞中长出的结构中含有5周大的人类胎儿脑中99%的细胞和表达的基因[注]。非同寻常的是，这些迷你脑中含有脊髓，甚至视网膜。阿南德称，他的团队所做的工作与此前研究的不同点在于，“我们的类器官中包含了大多数脑区域”。[注]这很重要，他说，因为“如果你想研究帕金森症，就需要中脑，而我还没有看到已发表的类器官研究中有包含中脑的。我们产生了

中脑，而且已经更进一步，尝试研究它们了。”[注]阿南德相信，对类器官的研发还可以再向前推进。他说：“如果我们能把它培养到16~20周胎儿的脑的程度，也许可以填补那1%的基因空白，这样的脑类器官就完整了。”[注]

其他科学家对阿南德的说法反应不一。约翰·拉德克利夫医院的神经学家扎缪·卡德尔（Zameel Cader）说，虽然这项工作听上去非常令人激动，但“当有人声称做出了这么了不起的事情时，我们必须在数据公布之前保持谨慎的态度”。[注]然而，哈佛大学的阿兹海默症研究的先驱鲁道夫·坦齐（Rudolph Tanzi）说：“它出其不意地惊到了我们所有人。这些结果绝对是振聋发聩的……是不可思议的成就。”[注]他还说，创造出包含如此多脑细胞类型的胎儿脑可谓“一次飞跃”。[注]阿南德说，用这项方法进一步认识阿兹海默症是他们团队的“优先”任务。他们将从阿兹海默症患者中取出表皮细胞，从中产生iPS细胞，再让它们分化成脑类器官，然后研究能否检测到这些类器官与正常脑在三维基质中发育的区别。它们的区别可能给我们带来一些关于阿兹海默症分子和细胞机制的启示。

在这些研究中，有一种策略是把重点放在一些重症阿兹海默症患者的身上，他们发病较早，在30~40岁就表现出该病的症状。研究者希望从此类患者中产生的脑类器官，在生长和发育方面能表现出与正常大脑更明显的区别。这种重点研究某一种常见脑疾病特定患者的策略已经带来一些有趣的启示。耶鲁大学的弗洛拉·瓦卡里诺（Flora Vaccarino）及其同事选择了自闭症患者中头偏大的患者，这种症状大约在1/5的自闭症患者中出现。[注]研究者生成了这些患者的脑类器官，同时还生成了他们无自闭症的父亲们的脑类器官作为对照。瓦卡里诺团队发现，自闭症患者的脑类器官中过度表达了一些参与引导细胞增殖的基因。而且，根据瓦卡里诺所说，这项分析揭示出“患者的细胞比父亲的细胞分裂得更快”。[注]

更深入的研究表明，这种过度增殖与“抑制性”神经元的过度生长有关。瓦卡里诺团队发现的基因之一，叉头框蛋白G1，是一个已知与早期大脑发育有关的基因。当他们用遗传工程方法降低这个基因的表达量时，成功在自闭症患者中产生了之前没有看到的神经元不平衡现象的脑类器官。虽然人们还不清楚叉头框蛋白G1和抑制性神经元的增加究竟是如何引起自闭症的，但瓦卡里诺认为，在早期发育中过度的抑制可能会“影响神经元互相连接的方式”。[注]在这方面初步的研究结果表明，要进一步获得对自闭症等疾病的新认识乃至潜在的治疗方案，还需要更多这样的研究。勒内·阿南德也谈到了脑类器官在其他方面的用处，比如测试环境毒素对大脑的影

响。他说："我们可以在发育过程的每个阶段检查人类基因组中各个基因的表达，看它们如何随着不同的毒素变化。或许我们就能说'天哪，这个对你是有害的'。"(注)

当技术相遇时

建立使胚胎干细胞或iPS细胞发育成复杂的三维结构的新方法，是干细胞技术的一个重要分支，还有一个同样关键的分支是实现对细胞分化通路的控制。首先，我们需要理解在正常胚胎发育过程中，特定的细胞类型、组织和器官发育背后的遗传通路，这是实现控制的核心所在，但在培养皿中操控这些通路的能力也同样重要。在这里，基因组编辑技术和干细胞技术的组合成果颇丰。特别是有了像CRISPR/CAS9这样灵活、高效的方法后，我们对胚胎干细胞、iPS细胞以及对它们分化出的细胞的遗传操控能力上升到一个人们以前想都不敢想的高度。

就像在第二章中提到的，我们之所以能够建立基因敲除和敲入小鼠模型，是因为使用了同源重组在小鼠胚胎干细胞中打靶特定的基因。然而，这种方法不仅需要药物选择来识别百万分之一的重组事件，效率很低，而且出于某种原因，它在人胚胎干细胞中的效果向来不是很好。相反，CRISPR/CAS9在人胚胎干细胞中效率极高。更重要的是，威斯康星大学的张素春团队现在研发出一种修改版的CRISPR/CAS9，可以在任何指定的细胞分化阶段进行基因组编辑。(注)为了实现这一点，张素春团队研制了一种只有在特定化学物质的刺激下才能激活的CAS9酶。这意味着我们可以改造人胚胎干细胞，让一个特定基因预先准备好被编辑，但只有在这些细胞或者它们所分化的子代细胞受到该化学物质的处理时，编辑才会发生。

用这种方法，张素春的团队现在可以"在任何时候，从任何类型的细胞中拿掉一个基因"。(注)能做到这一点是很重要的，因为太早关掉某个基因的话，可能会杀死干细胞或者抑制干细胞的发育。张素春说："我们想在细胞分化成心脏、脑或肝脏细胞之后再除去一个基因……这项技术的精确性正是我认为它有大好前景的原因之一。"张素春现在想把这项新方法应用到大脑发育研究中。他说："我们可以快速确定一个基因究竟在干细胞阶段、神经干细胞阶段或者在已分化的神经元阶段都做了什么事情。"(注)

为了演示这种精确性，张素春的团队对人胚胎干细胞进行了遗传修改，使他们能够在它分化成各个脑结构过程中的任何阶段敲除OTX2基因，这个基因已知参与中脑的形成。在脑发育过程中，中脑先发育，然后是负责更高级的精神活动的前脑发育。通过推迟敲除OTX2基因，张素春和他的同

事展示出这个基因对前脑的形成也是必需的。“如果把它敲除，我们就不会有大脑皮层细胞了，而大脑皮层是人之所以为人的必需品，”张素春说，“这是鉴定基因功能的一种非常明确的方法。”注

干细胞技术和基因组编辑技术的组合不仅将对生物医学研究产生重大影响，也对开发新疗法具有重要意义。不但如此，基因组编辑技术所带来新的遗传操作的精准度，注定会为使用干细胞产生移植所需的细胞、组织和器官的方式带来变革。现在，我们可以很容易培育某一个人的iPS细胞，并用基因组编辑技术修改它，这种简易性意味着二者的组合可能会成为一种新的、强大的治疗手段。

以约翰·霍普金斯大学的程临钊及其同事的研究为例，他们在这项研究中演示了CRISPR/CAS9可以如何被用来治疗镰刀型贫血症这种单基因隐性遗传病。注我们已经在之前的章节中遇到过这种病的分子机制：它是由β珠蛋白中一个氨基酸的改变引起的，这个改变使血红蛋白分子形成绳索一样的结构，以致含有血红蛋白的红细胞会弯曲成缺乏弹性的镰刀形状。镰刀形状的细胞会阻塞狭窄的毛细血管，切断局部供血，导致该处身体部位疼痛，人体中手脚和肠道尤其容易受到影响。红细胞的缺乏也会导致因贫血而产生的压倒性疲劳感。最后，这种疾病有可能引起死亡。注

程临钊的团队从镰刀型贫血症患者中取出血细胞，把它们诱导成iPS细胞，然后用CRISPR/CAS9在其中改正了β珠蛋白基因中的致病突变。最后，研究者诱使修改后的iPS细胞分化出没有表现为异常镰刀形状的成熟红细胞。此方法若要用于治疗，把干细胞诱导成血细胞的技术的效率还需大幅提高，规模也需显著扩大，而且实验室培养干细胞的安全性也需要检测。但是，程临钊相信，“这项研究表明，我们也许可以在不远的将来为镰刀型贫血症的患者提供一种令人激动的、新的治疗选择”。注程临钊的方法可能对于治疗其他类型的血液病也有用处。

在第七章中，我们看到可以如何用病毒把基因组编辑工具送到患有杜兴氏肌营养不良的小鼠模型中，从而部分逆转小鼠的肌肉缺陷，提出了用这种方法治疗该病患儿的可能性。而使用基因组编辑技术和iPS细胞的策略也可能成为为人类治疗杜兴氏肌营养不良的一种途径。这种组合方法的潜力在2014年11月的一项研究中得以展现：东京大学的堀田秋津（Akitsu Hotta）和同事从杜兴氏肌营养不良患儿中产生了iPS细胞，注然后用基因组编辑技术来改正这些细胞中抗肌萎缩蛋白基因的缺陷。最后，他们表明，遗传修改后的iPS细胞可以分化成骨骼肌细胞，并表达完整的抗肌萎缩蛋白。现在，他们的主要目标是看看能否把修改后的肌肉细胞导回患者体中，治疗他们的症状。

人们最希望基因组编辑和iPS细胞的组合技术能治疗的也许是多发性硬化症、帕金森症、阿兹海默症等脑疾病。有一位科学家对阿兹海默症的治疗很感兴趣，他就是加利福尼亚大学尔湾分校的马修·布勒顿–琼斯（Mathew Blurton –Jones）。[注]他计划用CRISPR/CAS9直接在iPS细胞中插入有潜在治疗效果的基因，比如一种叫作“脑源性神经营养因子”的生长因子，或者是可以降解患者脑中所形成的斑块的脑啡肽酶。2014年4月，布勒顿–琼斯通过给患有阿兹海默症的小鼠注射由iPS细胞衍生的过度表达脑啡肽酶的神经元，在小鼠模型的治疗中取得了一些成功。然而，他是把基因随机插入细胞的基因组中的。“这对于基础研究是没关系的，但临床使用不行，”他说，“我们需要作用于一个我们已知的安全位点，而CRISPR极大地提高了我们这样做的能力。”[注]

既然这些方法有如此大的潜力，那么作为开拓者之一的张素春认为“人类干细胞和基因组编辑技术的联姻将会给我们做科学的方式带来变革”，也就不足为奇了。[注]但在兴奋之余，一些科学家也不忘提醒我们，在生物医学研究中使用基因组编辑技术时，应当谨慎考虑安全问题。CRISPR/CAS9的开拓者珍妮弗·杜德娜就是其中之一。她的担忧是在一次会议上开始的，当时一名博士后研究员正在展示他们用病毒把CRISPR工具送入小鼠体内的工作。在这项研究中，小鼠通过呼吸摄入病毒，所摄入的CRISPR系统然后会在小鼠中制造突变，产生出人类肺癌的小鼠模型。杜德娜想到，实验中设计向导RNA时的一个小错误，就可能会创造出一个在人肺中制造突变的工具。杜德娜说：“想到可能有学生在使用这种东西，我就感到害怕。”[注]事实上，这位博士后的导师，纽约的纪念斯隆–凯特琳癌症中心的安德烈亚·文图拉（Andrea Ventura）相信，他的实验室已经认真考虑了安全问题：他们设计的向导RNA只针对小鼠特有的基因组区域，所使用的病毒是已灭活的无法复制的病毒。然而，他同意即使风险极低，事先考虑这种风险也是很重要的。“我们设计的向导RNA不是用来切割人类基因组的，但你永远不知道会发生什么，”他说，“虽然可能性很低，但还是要列入考虑范围。”[注]

一些科学家也在敦促人们考虑这项新技术用于医疗时可能产生的副作用，特别是需要确保它不会在基因组其他区域产生我们不想要的改变，以致对人的健康造成影响。“这些酶会在我们设计以外的地方切割，这意味着太多事情了，”布兰迪斯大学的分子生物学家詹姆斯·哈伯（James Haber）说，“如果我们要在干细胞中替换某人的镰刀型贫血症基因，别人会问，‘那么，你可能对基因组其他位点造成了什么损害’。”[注]人们其实已经做了很多工作来减少这种我们不想要的“脱靶”效应，但哈伯认为这项技术必须做到精益求精，因为低频率事件如果能够加速细胞生长、导致癌变

的话，也有潜在的危险性。

讽刺的是，正是CRISPR/CAS9操作的简易性，给确保负责任地使用该技术带来了挑战。凯特琳·博斯利（Katrine Bosley）是正在开发CRISPR/CAS9介导的基因疗法的爱迪塔斯医药公司的CEO，也是将新科技商业化的老手。她说，以前开发新技术的难题是让别人相信它能成功，但“对CRISPR几乎是相反的。有很多人都对此很激动、表示支持，但我们必须现实地考虑怎么做能达成目标”。[注]而且，我们谈到的关于用基因组编辑技术修改人类生殖细胞的争议，引出了很多与CRISPR/CAS9相关的技术上和伦理上的问题，我们会在结语中谈到它们。在此之前，让我们先来在第九章中考虑另一种重新设计生命的方法。这种方法可能不会立刻给我们带来很多实用价值，但从长远来看，它可能会对人类社会产生更加深远的影响。

---

1. 此处所谓的“保守”（conserved）是演化生物学中的概念，指在演化过程中不变或倾向于不变。——译者注

2. 原文中，笹井芳树为跳楼自杀，但综合多方报道，实为自缢身亡，疑原文说法有误。然而，报道中对笹井芳树自缢的地点说法不一，有的称是在发育生物学中心的楼里，有的称是在旁边的楼里，所以此处译文尊重原作者引用的说法。——译者注

3. 作者原文中为“98%的细胞”，但作者所引用的报道（注释534）中称“99%的细胞和表达的基因”。“98%的细胞”这种说法也与下文“1%的基因”不相符，疑为作者引用错误。因此，本译文采用原报道的说法。——译者注

4. Taub, R., Liver regeneration: from myth to mechanism. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 5: 836–47 (2004).

5. About the liver, Liver Directory, ＜http://www.liverdirectory.com/the-liver/aboutthe-liver/＞ (2015).

6. Saraf, s. and Parihar, R., sushruta: the first plastic surgeon in 600 B.C.Internet Journal of Plastic Surgery 4.2: 1–7 (2006).

7. Saraf, s. and Parihar, R., sushruta: the first plastic surgeon in 600 B.C.Internet Journal of Plastic Surgery 4.2: 1–7 (2006).

8. Appelbaum, F. R., Hematopoietic-cell transplantation at 50. New England Journal of Medicine 357: 1472–5 (2007).

9. Office of thdirector, ‘Father of bone marrow transplantation’, dr E. donnall thomas, dies, National Institutes of Health, <https://www.nhlbi.nih.gov/about/directorscorner/messages/father-bone-marrow-transplantation-dr-e-donnallthomas-dies> (2012).

10. Moore, K. A. and Lemischka, I. R., stem cells and their niches. Science 311: 1880–5(2006).

11. Wade, n., From one genome, many types of cells. But how? New York Times, <http://www.nytimes.com/2009/02/24/science/24chromatin.html?pagewanted=all&_r=>(2009).

12. Davidson, K. C., Mason, E. A. and Pera, M. F., the pluripotent state in mouse and human. Development 142: 3090–9 (2015).

13. Yu, J. and thomson, J. A., Pluripotent stem cell lines. Genes and Development 22:1987–97 (2008).

14. Lanner, F., Lineage specification in the early mouse embryo.Experimental Cell Research 321: 32–9 (2014).

15. Takashima, Y. and suzuki, A., Regulation of organogenesis and stem cell properties by t-box transcription factors. Cellular and Molecular Life Sciences 70: 3929–45(2013).

16. Takashima, Y. and suzuki, A., Regulation of organogenesis and stem cell properties by t-box transcription factors. Cellular and Molecular Life Sciences 70: 3929–45(2013).

17. Mallo, M., Wellik, d. M. and deschamps, J., Hox genes and regional patterning of the vertebrate body plan. Journal of Developmental Biology 344: 7–15 (2010).

18. Schroeder, I. s., stem cells: are we ready for therapy? Methods in Molecular Biology 1213: 3–21 (2014).

19. Li, M. and Ikehara, s., stem cell treatment for type 1 diabetes. Frontiers in Cell and Developmental Biology 2: 9 (2014).

20. What is type 1 diabetes? Diabetes UK, <https://www.diabetes.org.uk/Guide-todiabetes/What-is-diabetes/What-is-type-1-diabetes/> (2016).

21. What is type 1 diabetes? Diabetes UK, <https://www.diabetes.org.uk/Guide-todiabetes/What-is-diabetes/What-is-type-1-diabetes/> (2016).

22. Stem-cell breakthrough in treatment of diabetes, Harvard Magazine, <http://harvardmagazine.com/2014/10/melton-creates-beta-cells> (2014).

23. Stem-cell breakthrough in treatment of diabetes, Harvard Magazine, <http://harvardmagazine.com/2014/10/melton-creates-beta-cells> (2014).

24. Stem-cell breakthrough in treatment of diabetes, Harvard Magazine, <http://harvardmagazine.com/2014/10/melton-creates-beta-cells> (2014).

25. Alexander, B. A., Pancreas in a capsule, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535036/a-pancreas-in-a-capsule/> (2015).

26. Alexander, B. A., Pancreas in a capsule, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535036/a-pancreas-in-a-capsule/> (2015).

27. Alexander, B. A., Pancreas in a capsule, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535036/a-pancreas-in-a-capsule/> (2015).

28. Adelson, J. W. and Weinberg, J. K., the California stem cell initiative: persuasion,politics, and public science. American Journal of Public Health 100: 446–51 (2010).

29. Doherty, K., Regulation of stem cell research in Germany, Euro Stem Cell, <http://www.eurostemcell.org/regulations/regulation-stem-cell-research-germany>(2012).

30. Taylor, C. J., Bolton, E. M. and Bradley, J. A., Immunological considerations for embryonic and induced pluripotent stem cell banking. Philosophical Transactions ofthe Royal Society of London. Series B Biological Sciences 366: 2312–22 (2011).

31. McKie, R., scientists clone adult sheep, The Observer, <http://

www.theguardian.com/uk/1997/feb/23/robinmckie.theobserver> (1997).

32. Gurdon, J., nuclear reprogramming in eggs. Nature Medicine 15: 1141–4 (2009).

33. Yoshimura, Y., Bioethical aspects of regenerative and reproductive medicine.Human Cell 19: 83–6 (2006).

34. Maffletti, s. M., Gerli, M. F., Ragazzi, M., dastidar, s., Benedetti, s., Loperfido, M.,Vandendriessche, t., Chuah, M. K. and tedesco, F. s., Efficient derivation an inducible differentiation of expandable skeletal myogenic cells from human s and patient-specific is cells. Nature Protocols 10: 941–58 (2015).

35. Westphal, s. P., Cloned human embryos are stem cell breakthrough, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/dn4667-cloned-human-embryos-arestem-cell-breakthrough/> (2004).

36. Baer, d., the amazing rise, fall, and rise again of Korea's 'king of cloning', Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/the-amazing-rise-fall-and-rise-again-ofkoreas-king-of-cloning-2015-9> (2015).

37. Mandavilli, A., Profile: Woosuk Hwang. Nature Medicine 11: 464 (2005).

38. Baer, d., the amazing rise, fall, and rise again of Korea's 'king of cloning', Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/the-amazing-rise-fall-and-rise-again-ofkoreas-king-of-cloning-2015-9> (2015).

39. Baer, d., the amazing rise, fall, and rise again of Korea's 'king of cloning', Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/the-amazing-rise-fall-and-rise-again-ofkoreas-king-of-cloning-2015-9> (2015).

40. Baer, d., the amazing rise, fall, and rise again of Korea's 'king of cloning', Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/the-amazing-rise-fall-and-rise-again-ofkoreas-king-of-cloning-2015-9> (2015).

41. Cyranoski, d., Human stem cells created by cloning. Nature 497: 295–6 (2013).

42. Baker, M., stem cells made by cloning adult humans, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-made-by-cloning-adult-

humans-1.15107> (2014).

43. Mallet, K., GUMC researchers show adult human testes cells can become embryonic stem-like, capable of treating disease, George University, <http://explore.georgetown.edu/news/?Id=40657> (2009).

44. Takahashi, K. and Yamanaka, s., Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors Cell 126: 663–76 (2006).

45. Gallagher, J., Gurdon and Yamanaka share nobel Prize for stem cell work, BBCNews, <http://www.bbc.co.uk/news/health-19869673> (2012).

46. Nemes, C., Varga, E., Polgar, Z., Klincumhom, n., Pirity M. K. and dinnyes, A.,Generation of mouse induced pluripotent stem cells by protein transduction.Tissue Engineering Part C Methods 20: 383–92 (2014).

47. Sample, I., simple way to make stem cells in half an hour hailed as major discovery, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/29/makestem-cells-major-discovery-acid-technique> (2014).

48. Sample, I., simple way to make stem cells in half an hour hailed as major discovery, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/29/makestem-cells-major-discovery-acid-technique> (2014).

49. Sample, I., simple way to make stem cells in half an hour hailed as major discovery, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/29/makestem-cells-major-discovery-acid-technique> (2014).

50. Sample, I., simple way to make stem cells in half an hour hailed as major discovery, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/29/makestem-cells-major-discovery-acid-technique> (2014).

51. Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? the disturbing but familiar story of Haruko obokata, The Guardian, <http://

www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

52. Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? the disturbing but familiar story of Haruko obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

53. Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? the disturbing but familiar story of Haruko obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

54. Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? the disturbing but familiar story of Haruko obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

55. Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? the disturbing but familiar story of Haruko obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

56. Curtis, M., Cracking the code of pancreatic development: beta cells from iPs cells,Signals, <http://www.signalsblog.ca/cracking-the-code-of-pancreatic-developmentbeta-cells-from-ips-cells/> (2015).

57. Kelland, K., scientists create human liver from stem cells, Reuters, <http://uk.reuters.com/article/2013/07/04/us-liver-stemcells-idUsBRE9620Y120130704>(2013).

58. Kelland, K., scientists create human liver from stem cells, Reuters, <http://uk.reuters.com/article/2013/07/04/us-liver-stemcells-idUsBRE9620Y120130704>(2013).

59. Gray, R., tiny livers grown from stem cells could repair damaged organs, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/10157885/tinylivers-grown-from-stem-cells-could-repair-damaged-organs.html> (2013).

60. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and

more.Nature 523: 520–2 (2015).

61. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more.Nature 523: 520–2 (2015).

62. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more.Nature 523: 520–2 (2015).

63. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more.Nature 523: 520–2 (2015).

64. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more.Nature 523: 520–2 (2015).

65. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more.Nature 523: 520–2 (2015).

66. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more.Nature 523: 520–2 (2015).

67. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more.Nature 523: 520–2 (2015).

68. Willyard, C., the boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more.Nature 523: 520–2 (2015).

69. Baragona, s., scientists create brain-like blobs in test tubes, Voice of America,<http://www.voanews.com/content/scientists-creat-brain-like-blobs-in-testtubes/1738975.html> (2013).

70. Baragona, s., scientists create brain-like blobs in test tubes, Voice of America,<http://www.voanews.com/content/scientists-creat-brain-like-blobs-in-testtubes/1738975.html> (2013).

71. Megraw, t. L., sharkey, J. t. and nowakowski, R. s., Cdk5rap2 exposes the centrosomal root of microcephaly syndromes. Trends in Cell Biology 21: 470–80 (2011).

72. Baragona, s., scientists create brain-like blobs in test tubes, Voice of America,<http://www.voanews.com/content/scientists-creat-brain-like-blobs-in-testtubes/1738975.html> (2013).

73. Patterson, t., Human 'mini brains' grown in labs may help solve cancer, autism,Alzheimer's, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/

health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

74. Patterson, t., Human ‘mini brains’ grown in labs may help solve cancer, autism,Alzheimer’s, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

75. Patterson, t., Human ‘mini brains’ grown in labs may help solve cancer, autism,Alzheimer’s, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

76. Baragona, s., scientists create brain-like blobs in test tubes, Voice of America,<http://www.voanews.com/content/scientists-creat-brain-like-blobs-in-testtubes/1738975.html> (2013).

77. Patterson, t., Human ‘mini brains’ grown in labs may help solve cancer, autism,Alzheimer’s, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

78. Patterson, t., Human ‘mini brains’ grown in labs may help solve cancer, autism,Alzheimer’s, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

79. Williams, R., Mini brains model autism, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/43523/title/Mini-Brains-Model-Autism/> (2015).

80. Williams, R., Mini brains model autism, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/43523/title/Mini-Brains-Model-Autism/> (2015).

81. Williams, R., Mini brains model autism, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/43523/title/Mini-Brains-Model-Autism/> (2015).

82. Thomson, H., First almost fully-formed human brain grown in lab, researchers claim, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/aug/18/first almost-fully-formed-human-brain-grown-in-lab-researchers-claim> (2015).

83. Tenenbaum, d., Expert: editing stem cell genes will ‘revolutionize’ biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://news.wisc.edu/23872> (2015).

84. Tenenbaum, d., Expert: editing stem cell genes will ‘revolutionize’ biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://news.wisc.edu/23872> (2015).

85. Tenenbaum, d., Expert: editing stem cell genes will ‘revolutionize’ biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://news.wisc.edu/23872> (2015).

86. Tenenbaum, d., Expert: editing stem cell genes will ‘revolutionize’ biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://news.wisc.edu/23872> (2015).

87. Lewis, R., CRIsPR Meets iPs: technologies converge to tackle sickle cell disease, PLOSBlogs, <http://blogs.plos.org/dnascience/2015/03/12/crispr-meets-ips-technologiesconverge-tackle-sickle-cell-disease/> (2015).

88. Lewis, R., CRIsPR Meets iPs: technologies converge to tackle sickle cell disease, PLOSBlogs, <http://blogs.plos.org/dnascience/2015/03/12/crispr-meets-ips-technologiesconverge-tackle-sickle-cell-disease/> (2015).

89. Johns Hopkins Medicine, Custom blood cells engineered by researchers, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150310123016.htm> (2015).

90. Repairing the genetic mutation caused by duchenne muscular dystrophy, Hema Care, <http://www.hemacare.com/blog/index.php/repairing-mutation-duchennemuscular-dystrophy/> (2015).

91. Neuroscientists probe CRIsPR transgenics and treatment paradigms, Alzforum, <http://www.alzforum.org/news/research-news/neuroscientists-probe-crisprtransgenics-and-treatment-paradigms> (2014).

92. Neuroscientists probe CRIsPR transgenics and treatment paradigms, Alzforum, <http://www.alzforum.org/news/research-news/neuroscientists-probe-crisprtransgenics-and-treatment-paradigms> (2014).

93. Gene editing of human stem cells will ‘revolutionize’ biomedical

research,University of Wisconsin-Madison, <http://www.med.wisc.edu/news-events/geneediting-of-human-stem-cells-will-revolutionize-biomedical-research/46052>(2015).

94. Ledford, H., CRIsPR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

95. Ledford, H., CRIsPR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

96. Ledford, H., CRIsPR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

97. Ledford, H., CRIsPR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).



第九章
生命的机器

西班牙安达卢西亚境内的力拓河是地球上最奇异的河流之一。在雷纳山深处的源头附近，它深红色的河水的确更像用当地的红葡萄酒所制成的桑格利亚汽酒，而不像水[注]。不过，这里的水酸性极强（pH < 2），并含有高浓度的重金属离子，连游泳都是不适宜的，更不用说喝了。[注]红色只是河水的众多颜色之一——有的是明艳的橙色，也有深邃的祖母绿。这些奇异的着色是由此处高度集中的金属矿石产生的，因此这个地区从古代起就一直吸引着从事勘探工作的人们。根据神话故事，所罗门王传说中的矿藏就在这里。[注]而根据更可靠的历史记载，一波又一波的希腊人、迦太基人、罗马人曾不断来到这里，开采铁矿、铜矿和银矿。[注]

罗马人的银矿规模尤其庞大，达到了工业级别。他们的奴隶被迫在恶劣的条件下生活和工作，用地下水车抽出地下100米深的水，使银矿保持干燥。19世纪时，由于英国人的力拓采矿公司所开采的铜矿和硫黄矿造成严重的污染，当地人在1888年举行了示威活动，被称为历史上第一次生态抗议运动。[注]抗议得到的回应是残忍的，武装军队被调来镇压这场暴动，200名[注]手无寸铁的抗议者被杀害了。采矿公司当时的权力之大，竟使这场屠杀的责任人从未受到惩罚——事实上，这些事件从没有在西班牙报纸上出现过。[注]

今天，由于世界上其他地区的竞争，力拓河地区采矿作业昔日的辉煌已是过眼云烟。现在来这里游览，你更有可能会撞上被奇异风景吸引而来的游客；与其说你是来了解真实的采矿者的，不如说是来了解采矿历史的。不过最近，力拓河迎来了另一类访客——为这里的不寻常的生命体所着迷的生物学家，[注]因为这里是出了名的嗜极生物的产地。嗜极生物，顾名思义，指的是居住在地球上最严酷环境中的微生物。人们对它们很感兴趣，

美国国家航空航天局（NASA）甚至设立了一个叫作“火星太空生物学研究和技术实验”的项目。设立这个项目的初衷是，如果火星上有生命的话，那么那里的生命体可能与生活在力拓河地区土壤中的生命体有一些共同之处，因为力拓河的土壤富含铁，与红色的火星土壤有些相似。项目负责人卡萝尔·斯托克（Carol Stoker）在论述这一推测的合理性时说：“对于在火星地表下深处的液态水中寻找生命而言，力拓河地区的环境是一个重要的类比。”[注]

极端条件下的生命

说到能够养育多种多样的嗜极微生物的极端环境，力拓河是一个格外引人注目的例子，但它绝不是唯一一个。我们现在已经知道，从黄石公园里沸腾的温泉到南极洲冰冻的荒原，这些大相径庭的环境中都有丰富的嗜极生物存在。[注]最令人吃惊的也许是，人们发现这些环境中绝不是只有一些苟延残喘的生命，而根本就是充斥着微生物。比如，2015年6月，澳大利亚墨尔本莫纳什大学的史蒂文·乔恩（Steven Chown）领导的一项研究发现，南极冰下的生物出人意料的丰富。“大多数人以为南极大陆是一片冰雪覆盖的巨大荒原，”他说，“但这压根儿就是错的。南极大陆有很高的生物多样性，尤其是微生物的多样性。”[注]

同时，耶鲁大学的菲莉帕·斯托达德（Philippa Stoddard）、马克·布兰登（Mark Brandon）和他们的同事表明，地球的宜居带可能比以前人们所认为的要深得多。[注]细菌排出的甲烷中轻碳同位素有一个特定的比例，我们可以据此来检测细菌的存在。耶鲁大学的这些研究者就在曾经位于地表下深达19 000米的岩石样品中发现了这一泄露天机的标志。“这些非常轻的信号只有在有生命过程的情况下才能观察到，”[注]斯托达德说，“假设我们的数据是正确的，这项发现极大地扩展了我们对地球生物圈范围的理解。”[注]

丹麦奥胡斯大学的马克·利弗（Mark Lever）和同事则得到了更直接的证据。他们钻入海底地壳之下很深的地方，从中提取样本进行DNA和代谢物的分析，发现在海底下1 600米还有细菌生长。“无论我们钻得多深，都能在海底的地壳中找到活细菌，”利弗说，“也就是说，海底之下的岩石中有一个巨大的生态系统。”[注]这意味着，我们所熟悉的地球表面的生命世界可能只代表地球上生命总量的一部分。但是，这些地表下的微生物是如何存活的呢？光对于大多数生命体都是至关重要的，因为它为光合作用提供能量，使太阳能被转化为有机物。而在没有一丝光亮的地壳深处，细菌则

会使用另一种叫作化能合成作用的过程，从岩石本身获取能量。“这些细菌以水从岩石之间渗透下来的过程中所释放的化学物质为食，”利弗说，“岩石中含有铁离子，与海水反应会产生氢气，细菌则可以用氢气作为能量来源，自己产生有机物。”

人们对嗜极细菌的研究兴趣不仅因为它们反映了地球上迷人的生物多样性，还因为这些微生物有潜在的实用价值。应用嗜极细菌最有名的例子之一是所谓的“聚合酶链式反应”，简称PCR，由凯利·穆利斯（Kary Mullis）在1984年发明。PCR是一种把一段DNA的一个或几个拷贝扩增好几个数量级的方法，能产生特定DNA序列的几千个到几百万个拷贝。它的应用广泛，从检测人的（包括试管婴儿的）基因突变，到犯罪现场调查中的鉴证分析，再到鉴定埃及木乃伊的亲缘关系。穆利斯称，PCR的灵感来源于他深夜与朋友驾车在加利福尼亚州的山中穿行的时候。“我只是在开车，脑子中有各种想法，然后就突然看见了它，”他说，“我一清二楚地看到聚合酶链式反应出现在我眼前，就像大脑中有个黑板一样，于是我停下车，开始飞快地写起来。”穆利斯还回忆起，当时在车里睡觉的朋友都被弄醒了，“她嘟囔着对耽搁的时间和光亮表示抗议，我尖叫着说我有了个伟大的发现。她不以为然，又睡过去了”。

穆利斯也肯定了自己LSD的亲身试验对此项发现的帮助。当被问到药物是否对他想出这项技术有所帮助时，他说：“如果我从来没有服用过LSD，我还能发明出PCR吗？我不知道。我很怀疑，我真的很怀疑。”穆利斯当时在一家叫Cetus的小型生物科技公司工作，在一番努力之后，他说服公司相信这一发现的重要性。这对于Cetus公司是个幸运的决定，因为他们后来把PCR的专利以三亿美元的高价卖给了罗氏公司，成为有史以来最昂贵的一笔专利交易，而穆利斯只得到了一万美元奖金。不过在1993年，他倒是因为这项发现获得了诺贝尔化学奖。

PCR中有三个与温度有关的步骤（见图9–1）。首先，含有需要扩增序列的DNA“模板”被加热到94℃，使DNA双链之间的氢键断开，分开两条DNA链；然后，样本被冷却至50℃ ~ 60℃，让两条“引物”——与所扩增区域的开头和结尾相匹配的短DNA序列与已变成单链的模板DNA上的互补序列结合，再把温度提高到72℃，让负责复制DNA的DNA聚合酶在两条引物之间合成新链。最后，温度再一次升到94℃，重复整个过程。一个典型的PCR反应大约包括30次这样的循环，所有循环都是在一个塑料管里，在一台能快速改变温度的“热循环仪”中进行。然而，DNA聚合酶是PCR的另一个关键元素，因为这里不能使用从大肠杆菌中提取的普通DNA聚合酶，

它在37℃以上就会失活——人类肠道等大肠杆菌所生活的环境一般是37℃。PCR使用的酶来自黄石公园沸腾的温泉中的一种叫水生栖热菌的耐热细菌。注

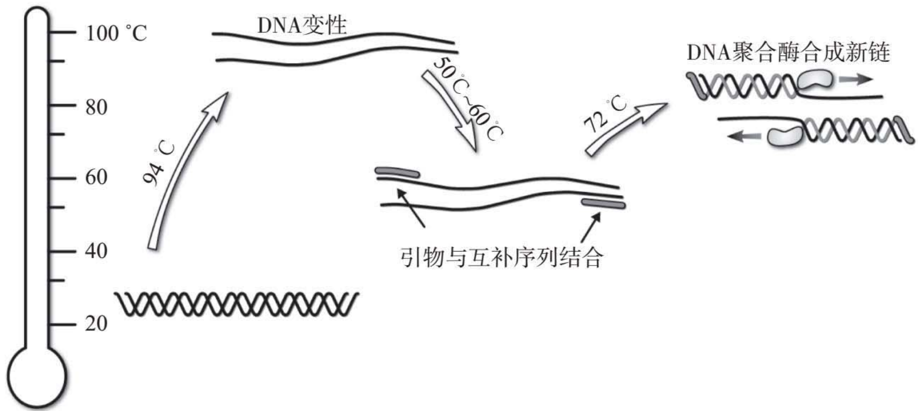


图9–1 PCR循环中三个与温度有关的步骤

PCR代表了嗜热细菌蛋白质的一种非常专门的用途，那么嗜极生物还有更一般的实用价值吗？英国威尔士班戈大学研究这类生命体的彼得·戈雷申（Peter Golyshin）显然认为答案是肯定的。“化学合成经常是在高温、高压、高浓度的严酷条件下进行的，”他说，“我们预期，在恶劣环境中生活的微生物产生的酶可以在这些工业过程中用作催化剂。”注不幸的是，很多嗜极微生物被证明很难通过我们久经考验的微生物学技术在实验室中培养起来。这可能是因为标准培养基，即实验室中培养细菌所用的富含营养的“果冻”，没有包含它们所生长的自然环境中的其他的微生物，而嗜极微生物似乎部分依赖其他微生物物种的代谢副产物。

戈雷申说，避开这个问题的一种方法是，“不再尝试用常规方法培养这些微生物，我们可以只提取它们的DNA，在酵母或大肠杆菌等物种中表达它们的基因，看它们是否有转化底物的活性”。注嗜极生物多样性最高的环境是海洋，如希腊米洛斯岛附近的因火山形成的海底热泉周围。法国布雷斯特大学的穆罕默德·贾巴（Mohamed Jebbar）一直在从这些热泉口采集微生物。他说：“深海海床的平均深度是3 800米，所以我们需要非常庞大和复杂的设备来探索这些遥远的区域。”注然而，这些研究可能会有重大的潜在应用价值，因为从这些微生物中提取的酶可能可以用来降解植物或农业、城市废弃物中的纤维素等材料，用以制造生物能源；嗜极生物还有可能成为分解恶性肿瘤的生物催化剂。

寻找新的嗜极微生物的做法遵循的理念是，我们可以在大自然伟大的多样性中找到一些非同寻常的生命体，把它们的一些生物特性拿来用作工业或医疗用途。毕竟我们已经有了一个先例，即现代医学种类繁多的、不可或缺的抗生素，[注]它通常是微生物合成的天然产物。细菌会产生能杀死细菌的物质，这乍听起来可能有些奇怪，但它们这样做是为了在与其他细菌竞争资源时获得优势。抗生素使得我们能够与有害的细菌作战，彻底改变了我们治疗感染的方法，也为尽可能降低手术中的感染概率提供了一项关键的预防措施。不幸的是，就像我们在第七章中看到的，抗生素也是一把双刃剑，因为细菌已经演化出阻碍抗生素生效的方法，很多有害细菌对抗生素的耐受性都变得越来越强。我们急需新的抗生素。

最丰富的新抗生素的潜在来源之一是普通的土：一克土中含有的细菌数量比全球人口还多。[注]在实验室中培养土壤细菌的困难一直是开发抗生素潜能的阻碍，但是最近，美国东北大学的金·刘易斯（Kim Lewis）团队建立了一种“土壤旅馆”，能够为土壤的细菌居民复制出土壤的化学组分。[注]他们用这种方法发现了25种新抗生素，其中一种叫泰斯巴汀，它能像传统抗生素一样迅速杀死某些细菌，也成功地在不产生毒副作用的情况下治好了被细菌感染的小鼠。[注]爱丁堡大学的马克·伍尔豪斯（Mark Woolhouse）对此项研究评论道：“任何关于新抗生素的报道都是好兆头，但（这项研究）让我最激动的是这种诱人的前景，也许这项发现只是冰山一角……使用这些最新的技术，我们可能会发现更多，也许是非常多新的抗生素。”[注]

这就是海底深处和我们脚下的土地蕴含的潜能。不过，还是有越来越多的科学家不满足于研究现有的生命形式，认为设计新生命体的时机已经成熟。所以，在基因组编辑技术革新对现有物种的遗传操作之时，“合成生物学”的计划再进一步，从零开始，重新设计生命。

合成生命密码

克雷格·文特尔是这个方向的先驱之一。他曾领导团队参与首次测序人类基因组的计划，之后又领导了多个生物科技项目，包括我们在第五章提到的对用于异种移植的转基因猪的开发，但他的一个主要兴趣点是合成生物学。2010年，文特尔宣布在耗资4 000万美元，聘用20位科学家共同工作了十几年之后，他和同事创造出世界上第一个人工合成的生命体。[注]这当然是一个非同凡响的成就：文特尔团队取得了一种叫丝状支原体的现有细菌的完整基因组序列，并用实验室的化学试剂从头合成了这个基因组。

然后，他们把它插入一个自身基因组已被去除的细菌细胞内，最后表明，人工基因组可以使它自己和它所在的细胞进行复制和传代。研究者还做了一个小改变，在这个基因组中加入了额外的“水印”序列，就像给这种新生命体署名一样。

人们对于这个创造的创新性有不同的看法。牛津大学的生物伦理学家朱利安·瑟武列斯库（Julian Savulescu）认为：“文特尔正在推开人类历史上最深邃的一扇门，甚至有可能在窥探人类的命运……他正在向神的角色走去：创造大自然中永远不可能存在的人工生命。”[注]也有人更具批判性地指出，要真正创造合成生命体，文特尔的团队需要做的不仅是复制出现有的自然存在的基因组，也需要合成出细胞壁、细胞膜和细胞质内容物。[注]

虽然“细菌不只是基因组”的批评是合理的，但我们也要承认，文特尔和同事的长期目标一直都不是局限于人工合成现有的细菌基因组并表明它可以在另一个细菌的空壳中复制传代而已，这本来就只是计划的第一阶段。更大的计划是把生命剥离到只剩下它必需的内核，然后才可以在上面加上真正崭新的基因组元件。就像文特尔本人所说：“一旦我们有了最基本的骨架，我们可以把别的东西往上加。”[注]要构建这样的“最简基因组”，我们先要定义它，而这正是2015年8月，加利福尼亚大学圣地亚哥分校的伯恩哈德·帕尔松（Bernhard Palsson）带领的团队所完成的事情。[注]

帕尔松的团队拿来很多具有不同基因组的细菌物种，在各种各样的、有不同营养条件的环境中建立它们的生长模型。研究者说，这种做法能够“强迫细胞使用多种生物化学通路。通过寻找……在所有模拟的条件下都表达的基因，我们选出细胞在任何营养条件下都要使用的基因”。[注]这项研究最终得出的是一套细菌永远都需要的基因、反应和过程。这个最简的定义对将来创造有实用价值的合成细菌会很关键，因为根据参与此项研究的劳伦斯·杨（Laurence Yang）所说，“通过确定细胞中永远需要存在的、维持生命所必需的基因和功能，我们可以开始用新的方法设计细胞，在不牺牲细胞健康的前提下，最优化所需产物的生产”。[注]当然，现在的关键问题变成了什么样的新元件应该被加到文特尔的“最基本的骨架”上，来提供有实用价值的新功能。

对于工业和医疗有潜在用处的不只有细菌。人类细胞与细菌的不同之处在于，我们的基因组被包围在细胞核之中，它的核膜把DNA与细胞质分隔开来。细胞核是所谓真核生物的特征，细菌则被称为原核生物。所有复杂的多细胞生物都是真核生物，但真核生物也有单细胞的，最有名的就是酵

母。我在第一章中提到过，12 000年前开始的农业革命的核心内容是首次在固定地点培育农作物，并驯化用于食用的野生动物。但是，简单的酵母也在那时对人类社会产生很大的影响，因为它使人们得以生产啤酒、发酵面包。

令人惊讶的是，虽然我们已经习惯了把面包看作一种有益的主食，而把啤酒看作带有罪恶感的享受，但最近的证据表明，啤酒的发明远在人类开始发酵面包之前。[注]发酵面包的发明甚至可能只是个意外，也许是某个老烘焙师傅——可能还有点儿醉，不小心把啤酒洒到了一批面团上，偶然发现酵母能使面包膨胀起来。一些科学家甚至提出，啤酒在文明的建立中也扮演着关键角色。加拿大伯纳比市的西蒙弗雷泽大学的考古学家布赖恩·海登（Brian Hayden）发现，被广泛认为是农业的发明者的纳图夫人曾经试过酿造啤酒。[注]海登相信，当人们开始意识到啤酒中酒精的效果时，它就变成了宴会等社交聚会的核心组成部分，间接地巩固了人与人之间的关系，启发了创造力。政治讨论可能也是在这些聚会中发生的，这种讨论对于权力机构的建立很重要。“并不是喝酒和酿酒本身促成了教化的开端，”海登说，“是这种宴会的背景把啤酒和复杂社会的出现联系在了一起。”[注]

酵母时至今日仍是酿酒和烘焙的必备之物，而它在生物科技中也有重要的用处。因为虽然细菌在生产人胰岛素等生物医学过程中很有用，但原核生物和真核生物的细胞对于已合成蛋白质的修饰方式不同，这就意味着在一些情况下我们只有可能用真核生物来产生医用的、有生物活性的蛋白质。所以，研究者不仅有兴趣产生人工合成的细菌，也想在酵母中实现同样的事情。最近，人们实现了通向这个目标的重要一步——纽约大学的杰夫·伯克（Jef Boeke）带领团队用实验室中的化学试剂合成出一条酵母染色体。[注]人类有23对染色体，而酵母有16条，伯克团队合成的是第9条。但是，与文特尔创造了一份丝状支原体基因组的完美拷贝不同——除了我们提到的遗传“水印”，伯克决定精简酵母的合成基因组。为此，他们略去了染色体中一般认为对酵母功能不重要的“垃圾”区域，比如重复的DNA元件和真核生物基因中穿插的“内含子”。[注]

因为现在人们正在辩论一些被归为“垃圾”的基因组区域，是否真的像人们之前想的那么无用，伯克的研究也是在酵母中测试这些元件功能的一种重要的方法。这个课题另一个创新之处是合成酵母染色体团队的人员组成。伯克最初研究了一下请公司合成染色体的各部分要花多少钱，结果得到了一个高昂的报价，所以他决定尝试一种更省钱的方法——包括在约翰·霍普金斯大学开授一门“建造基因组”的本科生课程。[注]结果，收效显著：每

名学生负责生成染色体中的一段，也就是把DNA合成仪生成的短DNA拼接在一起，变成越来越长的片段。最后，一整条合成染色体就这样产生了。作为对他们努力的回报，很多本科生都成为这篇在2014年3月《科学》杂志上发表的、描述合成过程论文的共同作者。

合成了精简染色体以后，伯克团队把它插入了一个已被移除9号染色体的酵母细胞中。虽然这个替代染色体是经过修改的，但含有合成染色体的酵母细胞与正常酵母生长得一样好。“神奇的是，这个总共有25万个碱基对的染色体中，有5万多个碱基对被我们删除、插入或改变了，但它还能正常工作，”伯克说，“这算是个了不起的结果。”[注]不过，构建一条合成酵母染色体只是课题的开始。伯克现在正从世界各地招募合作者——包括本科生来合成其他15条染色体的精简版，从而组成整个酵母基因组。他们的目标是在2017年之前完成所有染色体的人工版本，然后在之后的几年中把整个合成基因组装到一个酵母细胞之中。伦敦帝国理工学院的汤姆·埃利斯（Tom Ellis）是伯克的合作者之一，他现在正在用与伯克类似的方法合成酵母的11号染色体。埃利斯把这个项目看作对昂贵的、工厂规模的合成生物学的回击。他说：“这是以学术界的、开源的方式对文特尔的方式给予回应：我们建立了一些本科生的实验室，他们能做得一样好。”[注]

从根本上说，伯克把产生具有全人工合成的基因组的酵母细胞视为一种测试，从中我们可以得知酵母基因组的哪些部分是必需的，而又有哪些吸引人的新功能可以在不扰乱细胞整体功能的条件下加上去。文特尔和他的同事也的确赞赏了这个项目和它的目标，他说：“这项工作是大范围分解或精简其他染色体的序幕，也是对其可行性的证明。”[注]以此为目标的科学家还有新加坡国立大学的马修·沃克·张（Matthew Wook Chang）。马修和他的团队接受了创造酵母15号染色体的任务。他说：“我们的整个前提是把染色体减小到只留下必需的东西，并引入可选元件，让我们能够设计、改造和演化这个基因组。”[注]这个项目背后的一个重要理念是基因组可以被拆分成各种部件的观点，这些基因组的部件被称为“生物积木”。[注]就像乐高积木可以被拼在一起，组成各种复杂的结构一样，生物积木——包括编码蛋白质的DNA序列、启动子、增强子等调控区域，可以被拼在一起来组成新基因组，成为全新的生命形式的遗传基础。[注]

人工酵母细胞可能产生什么样的实用价值也是个重要的问题。酵母可以被改造来产生新的抗生素、药物、食品，或者服装和建筑的新材料，这些都是它的潜能，但伯克认为，很多科学家和工程师仍然需要理解如何利用人工生命的真正潜力。他说：“它几乎是一项超前于这个时代的技术。”在研讨会上做报告时，伯克经常问听众：“我可以制造100万个碱基以内的任何

东西，那么我应该制造什么，为什么？”但伯克说，愿意跳出来提出想法的人少得惊人，“大家还不适应这种思考方式”。注

哈克尼的生物黑客

虽然很多人可能缺少为合成生物学提出新颖用途的知识或胆量，一场规模尚小却正在不断发展的“生物黑客”运动可能会对此带来改变。虽然“黑客”这个词现在常带有贬义色彩，指蓄意破坏或盗取其他人或组织的电脑上的信息的人，但它的本意是指改编已有技术来创造新事物，或赋予旧事物新用途的人。“生物黑客”则指的是在业余时间鼓捣生物技术，并致力于创造新的生命形式的人，是一场新兴的“自己动手的生物学”（生物DIY）运动的一部分。注卡塔尔·加维（Cathal Garvey），一名来自都柏林的生物黑客，相信“生物黑客或者生物DIY，一定是现在最令人激动的、最活跃的亚文化之一”。注生物黑客运动的成员每月付一小笔钱来承担维持共享实验室所需的租金、试剂和仪器的花费，这些实验室以经济实惠的价格向任何对生物技术感兴趣的人开放。注

在2010年时，全世界只有屈指可数的几家生物黑客小组，但在2016年，已经增长到了70多家，遍布美国、欧洲、加拿大、澳大利亚、南美和亚洲。注伦敦的一个生物黑客小组位于一家叫生物黑客空间的实验室中，这家实验室，粗略来算的话，正好位于哈克尼。注注2015年3月，英国健康与安全执行局把生物黑客空间注册为“转基因中心3266”——英国第一家允许任何人尝试遗传工程的实验室。生物黑客空间有约20名常驻成员，他们来自不同的背景，几乎没人接受过科研训练。注生物黑客空间的项目各种各样，从制造转基因细菌，到创造新的艺术形式，再到修改酵母来制造新的“精酿啤酒”。

另外一个生物黑客小组叫生物好奇心，位于加利福尼亚州的森尼维尔。与其他生物黑客一样，生物好奇心的成员对于CRISPR/CAS9技术带来的可能性很有热情，部分是由于它的精准度，但也因为它非常快速、便宜，容易上手，是业余生物技术学家的理想技术。生物好奇心的成员之一，约翰·索萨（Johan Sosa），是一名IT咨询师，他已经在使用基因组编辑技术了。他说：“现在，我们在生成编辑酵母基因组要用的向导RNA。”注他们使用这项技术的目的之一是实现“真正的素食奶酪”项目，这个项目的目标是改造酵母，让它生产牛奶中的蛋白质。

虽然是由业余人士经营，生物黑客小组也经常从专业生物学家那里寻求建

议。比如，伦敦大学学院的合成生物学家达伦·内斯贝思（Darren Nesbeth）就曾针对健康和安全问题指导过生物黑客空间的成员们。“他们现在得到了英国健康与安全执行局颁发的转基因执照，其中有组成安全小组的要求，”他说，“这里的组织架构和指导规范与高校中的实验室相当。”[注]尽管有这些安全措施，生物黑客运动还是吸引了安全部门的注意，这也是意料之内的事。FBI和美国国防部已经与生物好奇心小组取得联系，派人到他们实验室去了。“一开始他们经常来，正式的访问至少一月一次，”生物好奇心小组的社区主管玛丽亚·查维斯（Maria Chavez）说，“但我不清楚他们非正式地来过多少次。”[注]

职业科学家对此反应不一。感染性疾病教授、斯坦福大学国际安全与合作中心主任戴维·雷尔曼（David Relman）说：“我觉得，我们不想要一个不受管理和监控（CRISPR/CAS9）技术的自由从业者群体。”[注]相反，达伦·内斯贝思认为，生物黑客运动可以帮助改变这种“遗传工程只能由高校中的学者进行”的认知。他说：“我把它看作一种使科学在大众面前去神秘化的途径。”[注]当然，吸引很多人成为生物黑客的一点是，它可以帮助人们更自由地接触到科学的专门技能。旧金山湾区柏林盖姆的乔赛亚·蔡纳（Josiah Zayner）就声明：“我想要使科学民主化。”左臂还文着“Build Something Beautiful”（建些美丽的东西吧）”的蔡纳已经通过众筹募集了46 000多美元，使公众只花120美元就能买到CRISPR/CAS9工具盒。[注]

染了头发、戴着耳钉、穿着“忍者无敌”的T恤的蔡纳是从个人电脑的先驱那里得到的灵感，他们一些现在看来具有传奇性的想法和实验就是通过当时像“家酿计算机俱乐部”这样的小组分享的。[注]生物DIY运动与生物积木等项目也是紧密的同盟——生物积木项目在帮助创造合成生物学的标准“零件”套装的同时，也致力于让这些产品对任何想要使用它们的人开放。[注]虽然生物黑客目前还只是对现有生物，尤其是细菌和酵母进行细微的修改，但他们看起来很有可能会在将来对生物体做出更激进的改变。

颠覆基因组

虽然创造人工染色体的计划看起来很宏伟，但并不是每个人都满足于把合成生物学局限在对使用现有遗传密码的生物创造上。人们还有一个更宏伟的目标：创造出一种新的、可以自我复制的核酸系统，使用不同于现在地球上所有生物共用的遗传密码。就像我们在第二章中看到的，正常的遗传密码由4个DNA字母组成——A、C、G、T 4个碱基，在双螺旋中，A与T配对，G与C配对，它们编码了组成蛋白质的20种氨基酸。[注]除了用U这

个碱基替换了DNA中的T以外，RNA在本质上也是一样的。重要的是，尽管地球上的物种数量庞大无比，从渺小的流感病毒到人类，所有的生命体都共享同一套遗传密码。但是，这一点可能很快就要被人们大量重新设计生命的尝试改变了。“制造由多于20种氨基酸组成的蛋白质（可能30种或40种）要求我们跳出思维定式，不拘泥于标准的遗传密码。”加拿大安大略省的韦仕敦大学的分子生物学家帕特里克·奥多诺霍（Patrick O’Donoghue）说。注 哈佛大学的乔治·丘奇和耶鲁大学的法伦·艾萨克斯（Farren Isaacs）领导的团队开创了一种跳出思维定式的方式。他们修改了遗传密码，让它能产生额外的氨基酸。

为了实现这个成就，研究者操纵了遗传密码的元素之一，即所谓的“终止密码子”。在第二章中我们提到，在一条正在延长的蛋白质链上，下一个加上哪个氨基酸，是由三个DNA字母组成的“密码子”决定的（见图9–2）。然而，除了用密码子决定氨基酸之外，蛋白质翻译机器还需要知道蛋白质序列从哪里开始，到哪里结束。为此，作为基因（DNA）和蛋白质产物中间体的mRNA序列中也包含起始密码子和终止密码子的特殊三联体密码。注 一般，生物只有一个起始密码子——mRNA上的AUG，而终止密码子则有三个，UAG、UGA和UAA，分别称作琥珀密码子、蛋白石密码子和赭石密码子，它们的作用是可以互相替代的。

第二位碱基

第一位碱基	U	C	A	G	第三位碱基
U	UUU 苯丙氨酸（F）	UCU 丝氨酸（S）	UAU 酪氨酸（Y）	UGU 半胱氨酸（C）	U
U	UUC 苯丙氨酸（F）	UCC 丝氨酸（S）	UAC 酪氨酸（Y）	UGC 半胱氨酸（C）	C
U	UUA 亮氨酸（L）	UCA 丝氨酸（S）	UAA 终止	UGA 终止	A
U	UUG 亮氨酸（L）	UCG 丝氨酸（S）	UAG 终止	UGG 色氨酸	G
C	CUU 亮氨酸（L）	CCU 脯氨酸（P）	CAU 组氨酸（H）	CGU 精氨酸（R）	U
C	CUC 亮氨酸（L）	CCC 脯氨酸（P）	CAC 组氨酸（H）	CGC 精氨酸（R）	C
C	CUA 亮氨酸（L）	CCA 脯氨酸（P）	CAA 谷氨酰胺（O）	CGA 精氨酸（R）	A
C	CUG 亮氨酸（L）	CCG 脯氨酸（P）	CAG 谷氨酰胺（O）	CGG 精氨酸（R）	G
A	AUU 异亮氨酸（I）	ACU 苏氨酸（T）	AAU 天冬酰胺（N）	AGU 丝氨酸（S）	U
A	AUC 异亮氨酸（I）	ACC 苏氨酸（T）	AAC 天冬酰胺（N）	AGC 丝氨酸（S）	C
A	AUA 异亮氨酸（I）	ACA 苏氨酸（T）	AAA 赖氨酸（K）	AGA 精氨酸（R）	A
A	AUG 甲硫氨酸	ACG 苏氨酸（T）	AAG 赖氨酸（K）	AGG 精氨酸（R）	G
G	GUU 缬氨酸（V）	GCU 丙氨酸（A）	GAU 天冬氨酸（D）	GGU 甘氨酸（G）	U
G	GUC 缬氨酸（V）	GCC 丙氨酸（A）	GAC 天冬氨酸（D）	GGC 甘氨酸（G）	C
G	GUA 缬氨酸（V）	GCA 丙氨酸（A）	GAA 谷氨酸（E）	GGA 甘氨酸（G）	A
G	GUG 缬氨酸（V）	GCG 丙氨酸（A）	GAG 谷氨酸（E）	GGG 甘氨酸（G）	G

□ 起始密码子（AUG）
■ 终止密码子（UAA、UAG、UGA）

括号内为氨基酸单字母缩写

图9–2 三联体密码及其对应的氨基酸

丘奇、艾萨克斯和他们的同事去除了大肠杆菌全基因组中所有的琥珀密码子，并用赭石密码子替代了它。这就意味着琥珀密码子不会再扮演终止信号的角色，而可以被重新插入蛋白质的编码序列，同时需要插入基因组的是一种修改过的转运RNA。这种类型的RNA能够匹配氨基酸和特定的密码子，把氨基酸加到不断延长的蛋白质链上。研究者设计的转运RNA可以把一种在自然界中不存在的新型氨基酸加到蛋白质上，于是修改过的细菌就可以把这种新氨基酸整合到蛋白质序列中。“我们在历史上首次表明可以在基因组范围内改变密码子，”艾萨克斯说，“我们就能够着手向生物中引入全新的功能了。”注

事实上，这只是以这种思路重新改造基因组的诸多可能性的开始。遗传密

码有天然的“冗余性”（见图9–2），也就是说一个氨基酸通常是由多于一种三联体密码子编码的，(注)比如谷氨酰胺可以被CAA和CAG两个密码子编码。我们可以用与琥珀密码子相似的方式征用冗余的密码子，让它们编码新的氨基酸。因此，我们就可以改造细菌细胞，让它只用CAA编码谷氨酰胺，解放的CAG就可以用来编码一种新氨基酸。果然，乔治·丘奇和他的同事已经开始用这种方法修改不同的基因了。2013年10月，他们挑选了13个密码子，在大肠杆菌的42个基因中把它们替换成编码相同氨基酸的其他密码子。(注)虽然这些基因的DNA序列改变了，但细胞产生的蛋白质并没有改变。研究者的下一步工作就是赋予这些被解放的密码子新的含义。

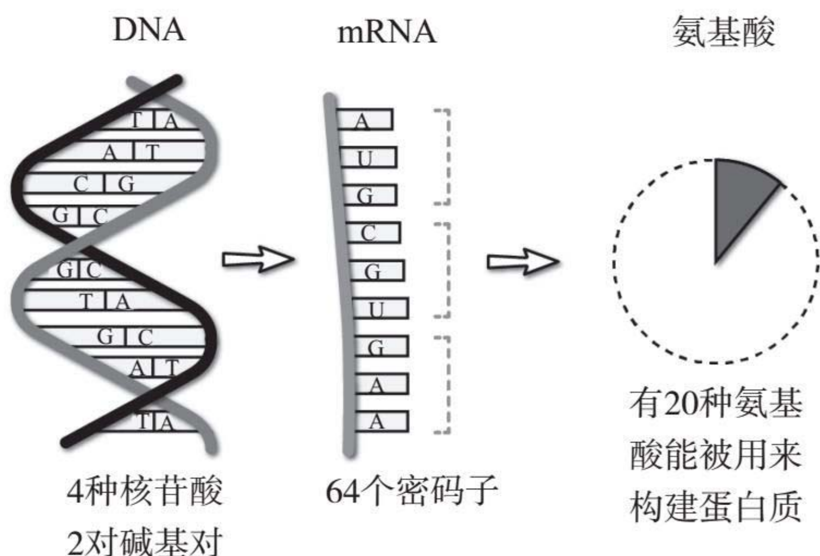
这些研究是通过密码子的使用来改动已有的遗传密码，但还有一种做法更加激进，它的目标是变革DNA编码本身。为此，一些科学家已经努力创造出A、T、C、G以外的外来字母“大观园”，这些字母也可以以相似的方式配对和复制。(注)有一种配对叫作X–Y配对（X和Y真正的化学名非常复杂），人们现在用它创造出了叫作“XNA”的扩展版核酸，其中的X代表“xeno”（异种）。XNA的开拓者是史蒂文·本纳（Steven Benner），他是佛罗里达州盖恩斯维尔的应用分子演化基金会的一位生物化学家。本纳对此的兴趣始于20世纪70年代他攻读硕士学位的时候，那时化学家正开始尝试合成能够执行与自然界中的酶或抗体相同的功能，但有不同化学结构的分子。根据本纳所说，DNA被很大程度地忽略了。他说：“化学家从设计的角度考虑了每一种分子，唯独没有考虑位于生物学核心的这一种。”(注)本纳的兴趣最终为我们带来了第一个XNA分子的发明。

他们面临的主要难点是建立一种能够增殖XNA的复制系统。(注)虽然XNA像DNA和RNA一样可以被化学合成，但化学合成仍然是相对低效、易错并且昂贵的过程。在活细胞中，DNA和RNA的复制是由“聚合酶”使用它们的组成单位“核苷酸”来完成的。这些聚合酶一般不会用A、C、G、T以外的核苷酸来合成DNA，或者A、C、G、U以外的来合成RNA。这其中是有原因的：细胞需要尽可能提高核酸复制的准确性，因此聚合酶被演化为只能精确识别这些核苷酸，不能识别其他。然而，通过试错，本纳和同事发现了一种可以被DNA聚合酶在试管中复制的XNA。(注)

虽然这项工作是在细胞外的体系完成的，但来自与斯克利普斯研究所有联系的生物技术公司Synthorx公司的弗洛伊德·罗梅斯贝格（Floyd Romesberg）和同事最近表明，包含X–Y配对的XNA可以在细菌中成功复制很多代。(注)所以，除了好奇心之外，扩展DNA蓝图有什么意义呢？根据罗梅斯贝格的说法，这样做有很多原因：“人们会问这有什么大不了，我说，‘想象一下你只能说一门只有4个字母的语言’。那样我们就会很笨

拙，而且它会极大地限制我们能讲出什么样的故事。再想象一下，如果加上两个字母，我们就能写一些更有趣的故事了。”注

在实际应用中，这些故事可能会有很多有趣的产物。比如，这些新生命体可能会成为对生物医学有重要意义的新蛋白质的来源。我们在第二章看到，细菌产生的人胰岛素对治疗糖尿病很重要，它也可以用来生产其他重要的医用蛋白质，比如促红细胞生成素和治疗生长障碍的生长激素。注但是，因为正常的细胞是通过把仅20种氨基酸聚合成长链来合成蛋白质，它能生产的蛋白质会受到一定的限制。我们在本章中已经提到，DNA中的三联体密码子决定了哪种氨基酸下一个被加到正在延长的蛋白质链上。有了额外的X–Y碱基对之后，这种扩展的遗传密码理论上就可以产生由172种不同的氨基酸组成的蛋白质（见图9–3）。注这很重要，因为科学家已经发明了几千种人工氨基酸。然而，创造氨基酸是一回事，用它们来制造蛋白质是另一回事——因为制造蛋白质需要活细胞。斯克利普斯研究所的生物学家彼得·舒尔茨（Peter Schultz）说：“到达合成整个蛋白质这一步的时候，化学家真的失去了能力。蛋白质分子太复杂、太大了。”注



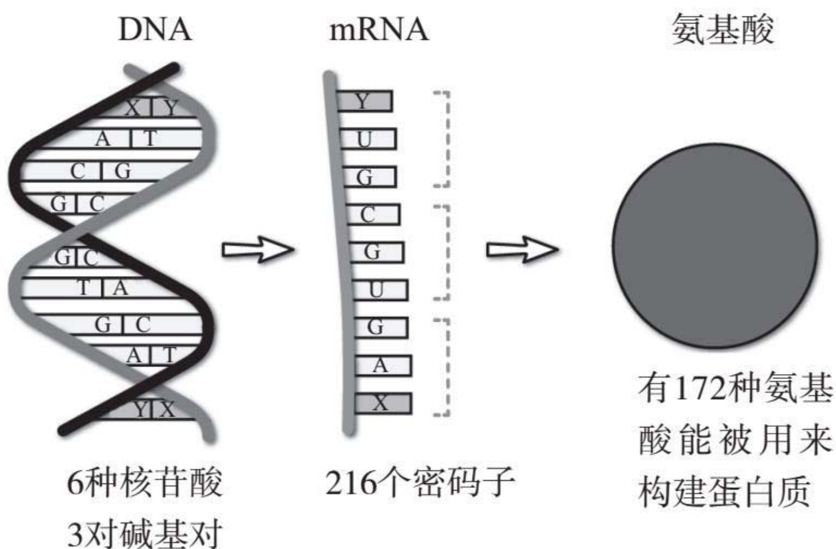


图9–3 X-Y碱基对对遗传密码的扩展

他们的目标是产生能够制造这种蛋白质的细菌。“要建立一个价值数十亿美元的产业，是的，我们需要一个蛋白质，”弗洛伊德·罗梅斯贝格说，“我们的本垒打是产生含有非天然氨基酸的医用蛋白质的能力。”注 2015年8月，罗梅斯贝格和他的同事宣告实现了这个目标。“Synthorx公司使用完全天然的细胞系统，能够以位点特异性的方式插入多种新型氨基酸，产生有各种性质的、更多样化的蛋白质。”Synthorx公司的CEO考特·特纳（Court Turner）说：“我们现在表明，人工合成的碱基对X和Y不仅能够在活体内复制，也与自然的细胞过程兼容，因此可以实现新型蛋白质的表达。”注 而且，根据罗梅斯贝格所说，它使我们现在能够“把全新种类的基团加到蛋白质上（当然是已验证的有治疗效果的蛋白质），这样做应该不仅能够优化已有的活性（或者原子的排列，像组合化学中做的那样），还能增加全新的功能”。注

这些新功能可以让改造后的细菌成为活体铸造厂，生产组合了合成的和天然的氨基酸的新产品或材料，比如新型蛋白质药物等重要生物产品。“它可以是新的药物载体、纳米结构、杀菌剂的基础。”法伦·艾萨克斯说。注 它的潜在应用空间是巨大的。人工氨基酸可以被加到蛋白质上，赋予它一些独特的性质（如果赋予它结合金属的能力就可以产生新型黏合剂）也可以开发一些只在某些其他分子存在的情况下激活的酶，这种特性对药物会很有用。重新编码也可以辅助生物医学的研究：我们可以插入新型氨基酸，比如带有荧光标签的新型氨基酸，来追踪细胞过程。注

这个方法潜在的用途也不止于简单地创造一个蛋白质的扩展列表。包括剑桥大学MRC分子生物学实验室的菲利普·霍利格尔（Philipp Holliger）在内的科学家，对于另一种形式的XNA——这次是与正常DNA分子在化学骨架上有所不同的分子，能如何成为生物医学中重要的工具很感兴趣。注 重要的是，霍利格尔和同事最近报道了一些XNA可以形成三维结构，像蛋白质的酶一样催化化学反应。这种XNA酶能够切割RNA，而因为人们正越来越多地认识到调控性RNA在人类健康和疾病中有着重要的作用，用XNA酶改变它们性质的方法可能有重要的医疗潜力。根据霍利格尔所说，XNA的一大优势是它“在化学上极其稳定，而且因为它在自然界中不存在，就不会被身体天然的降解酶所识别。因此，它可能会成为用来干扰疾病相关RNA的长期治疗的一种候选方案”。注

在作为催化剂的同时，XNA也有希望在纳米技术中扮演重要角色。纳米技术的目标是创造微型装置和结构，这样的装置可能有无数的应用。注 DNA可以被用来制造这类装置，因为我们可以通过对它施加正常情况下维持双螺旋的力，也就是A和T，G和C之间的吸引力，把它诱导成各种不同

的形状。加利福尼亚理工大学的保罗·罗特蒙德（Paul Rothemund）在2006年首次展示出，通过把一条长链DNA上的字母与另一条短链上的匹配，可以把长链钉在固定的位置，产生罗特蒙德称为“DNA折纸”的三维形状。注这项技术已经产生了一些有益的实际应用，比如可以在高分辨率显微技术中测量分子间距离的DNA折纸尺子。注不过，它最令人激动的潜在应用，也许是创造具有灵活的关节和具有能够连接抗体或癌症药物位点的纳米机器人，用来治疗癌症等人体疾病。注

纳米机器人有一个格外重要的特点：它们表面上有能够识别目标细胞表面受体的结构，在与目标细胞接触之后，纳米机器人中的药物或抗体可以被送到细胞周围。注而用XNA构建纳米机器人有可能就可以确保它们不会被人体的防御机制所降解。这种可能性让英国医学研究委员会分子和细胞医学学科分会主席帕特里克·马克斯韦尔对霍利格尔的发现评论道：“（这个）最新进展提供了一个诱人的前景，我们可以用人工设计的生物零件作为起点，建立一套全新的更有效、更持久的疗法和诊断工具。”注

新的人工生命体

含有XNA或基因组受到大幅修改的细菌，除了作为改造蛋白质或核酸的来源以外，它们本身也可能有重要的应用价值。比如，创造对噬菌体有抗性的细菌可能是一项重要的应用。通过重新编码用于工业生产酶、激素、食品等细菌的基因，研究者可以阻断噬菌体的感染，节省下大量因噬菌体污染而废弃的材料。

我们之所以可以通过改变遗传密码来产生抗性，是因为病毒会使用宿主的复制机器和原材料，即核苷酸和氨基酸来自我复制，但在一个基因组已经被重新配置、琥珀密码子不再代表蛋白质终止信号的细菌中，含有这种终止密码子的病毒基因就不能正确表达，也就阻止了病毒蛋白质的生成，阻碍了病毒的传播。法伦·艾萨克斯和乔治·丘奇带领的研究者证明了这种方法的可行性，他们报告说，通过把琥珀密码子重新分配给赭石密码子，他们提高了细菌对T7噬菌体感染的抵抗力。艾萨克斯说：“通过改变遗传密码，我们设计出了病毒抗性。”注当然，病毒基因组的突变和对于能在改造后宿主细菌中繁殖的新型病毒的自然选择，可能会最终克服细菌的这种抵抗力。

含有额外X–Y碱基对的细菌在研发新型疫苗方面也有潜在的应用。比如，我们也许可以制造一个含有非自然DNA的结核杆菌，它会是一个真的、活的生物体，但它没有任何复制自己基因的原材料（没有外源的X和Y碱

基）。它可以被注射到人体内，而因为它没有能力复制自己，就无法使人患病。彼得·舒尔茨说："它既是结核杆菌，也是良性的，可以成为完美的疫苗。"[注]

被大幅修改遗传密码的生物在没有新型氨基酸的条件下无法繁殖这一点，也是一个有益的安全特点。虽然这些生物可能会有各种各样的好处，但也有人对它们逃出实验室或者工业生物反应器、传播到生物圈的后果表示忧虑。尤其是，如果这些细菌具有噬菌体耐受性，相对于正常细菌有选择优势的话，就更令人担忧了。然而，研究者认为这种情况发生的可能性极低，被改造过的生命体因为缺少制造蛋白质所需的改造氨基酸，将不能在野外存活。"这便加上了另一层重要的安全屏障。"法伦·艾萨克斯说。[注]而且，虽然细菌在野外分享遗传信息的能力很强[注]——抗生素耐受性迅速传播的原因之一，但爱丁堡大学的生物技术学家蔡毅之认为，修改过的细菌这样做的可能性更低。"它们不能与野生型交流，"他说，"因为（研究者）所设计的物种说的是另一种化学词汇。"[注]然而，如果这些修改过的细菌真的有一天逃到了野外，这些屏障是否有绝对保障，是一个我们需要非常认真考虑的问题。

虽然我们目前只在细菌中完成了遗传密码的彻底转换，但它的成功提出了是否有可能把这种方法应用到更复杂的动植物中的问题。因为动植物的基因组要复杂得多，目前还没有人尝试这个宏伟的目标，但索尔克生物研究所的王磊及其同事已经用另一种方法把新型氨基酸引入了小鼠脑中的蛋白质内。[注]王磊想要修改一个控制钾离子流入神经元的蛋白质通道，他论证道，如果可以在这个通道中加入一个在光下改变形状的氨基酸，那么就可以使它的开启和关闭对光产生响应。

虽然这个想法与第三章中提到的光遗传学手段有些相似，但这里的光敏感性通道并不是通过把外源的藻类基因插入小鼠的基因组来实现的，而还是用小鼠自己的正常情况下就在神经元中表达的通道。为此，王磊的团队把编码了一种修改后的转运RNA（把氨基酸转运到正在延长的蛋白质链上的分子）的DNA注射入母体子宫内小鼠胚胎的脑中。[注]这种修改后的转运RNA经过设计，可以与非自然氨基酸结合，后者也被注射到了小鼠脑中。他们然后再用电处理胚胎，使得神经元的细胞膜暂时可以让转运RNA和氨基酸通过，使细胞摄入这些物质。当小鼠出生时，它们的一些神经元就含有了被非自然氨基酸修饰过的蛋白质。

未来，我们也许可以用基因组编辑技术在全基因组范围内修改复杂的多细胞生物的遗传密码。如果能做到的话，我们也许可以像创造有噬菌体抗性

的细菌一样，用这种方法来创造能够抵御病毒感染的复杂生物。即使不是应用于活体动物，而仅是用于体外培养的细胞中，赋予动物细胞病毒抗性的方法对现在的生物技术产业也很有帮助。现在，在巨型生物反应器中所培养的动物细胞正在工业中起到越发重要的作用。比如，美国健赞公司用中国仓鼠卵巢细胞生产伊米苷酶（也叫思而赞）和β–半乳糖苷酶（也叫法布瑞酶），分别用来治疗戈谢氏病和法布瑞氏病这两种罕见的遗传病。最近，因为一场病毒感染，健赞生物科技公司在这两种药的销售中损失了超过一亿美元，因为病毒感染阻碍了细胞的生长，所有的细胞必须被彻底替换掉。注所以，改造中国仓鼠卵巢细胞的遗传密码、防止病毒在其中复制，可能有重要的工业意义。

虽然改造体外培养细胞的基因组可能是一个近期的目标，而科学家也在谈论创造遗传密码经过大幅修改的动植物。具有抵抗任何类型病毒感染能力的农作物和牲畜可能会对农民非常有吸引力，具有很高的商业潜力。虽然这个目标比改造细菌宏伟得多，但基因组编辑技术提高了它的可行性。当然，乔治·丘奇相信抗病毒的动植物最终会被创造出来。他说："这是个挑战，但并不是遥不可及。"注事实上，丘奇相信我们甚至有可能用类似的方法创造抗病毒人类。注如果真能实现，那么我们就有可能在某一天创造出天生就对所有病毒有免疫力的人，无论是常见的感冒、流感，还是HIV和埃博拉等致命病毒。虽然这种情景在科学上也许是可行的，但它是否会被大多数人视为一个受欢迎的新鲜事物还未可知。说到这里，现在是时候让我们在最后一章中分析，人类社会究竟应该如何应对我们目前所描述的这些神奇的科技，我们应该讨论什么样的措施才能尽可能地放大它们有益的潜能，而减少在使用它们的过程中，对我们自己和对所有与我们在地球上共存的物种造成危害的可能性，无论这种危害是有心的，还是无意的。

---

1. 力拓河在西班牙语中是Río Tinto，红葡萄酒是vino tinto，两个词中的"tinto"为红色之意，力拓河直译为"红色的河"，中文别称红酒河，即因文中所说水色像红酒而得名。——译者注

2. 200这个数据出处不明，作者引用的报道中谈到，这场镇压中的死亡人数在历史上有争议，13~100人的说法都有。——译者注

3. LSD，是最强烈的迷幻药。——编者注

4. 哈克尼（Hackney）是一个地名，与"黑客（hacker）"在英文中是谐音。——译者注

5. Huelva Province: Rio tinto Mines, Andalucia.com, <http://www.andalucia.com/province/huelva/riotinto/home.htm> (2015).

6. Huelva Province: Rio tinto Mines, Andalucia.com, <http://www.andalucia.com/province/huelva/riotinto/home.htm> (2015).

7. Huelva Province: Rio tinto Mines, Andalucia.com, <http://www.andalucia.com/province/huelva/riotinto/home.htm> (2015).

8. Dooley, t., In the time of the shootings, Info Ayamonte, <http://www.infoayamonte.com/index.php/the-snug/snug-articles> (2015).

9. Huelva Province: Rio tinto Mines, Andalucia.com, <http://www.andalucia.com/province/huelva/riotinto/home.htm> (2015).

10. Bluck, J., nAsA scientists to drill for new, exotic life near acidic spanish river,NASA, <http://www.nasa.gov/centers/ames/news/releases/2003/03_24AR_prt.htm> (2003).

11. Bluck, J., nAsA scientists to drill for new, exotic life near acidic spanish river,NASA, <http://www.nasa.gov/centers/ames/news/releases/2003/03_24AR_prt.htm> (2003).

12. Raddadi, n., Cherif, A., daffonchio,d., neifar, M. and Fava, F., Biotechnological applications of extremophiles, extremozymes and extremolytes. Applied Microbiology and Biotechnology 99: 7907–13 (2015).

13. Monash University, Antarctic life: highly diverse, unusually structured, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/06/150625091157.htm> (2015).

14. O'Callaghan, J., the deepest-ever sign of life on Earth? Evidence of organisms that lived 12 MILEs under the crust 100 million years ago discovered, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2810884/the-deepest-sign-life-Earth Evidence-organisms-lived-12-MILEs-crust-100-million-years-ago-discovered.html> (2014).

15. O'Callaghan, J., the deepest-ever sign of life on Earth? Evidence of organisms that lived 12 MILEs under the crust 100 million years ago discovered, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2810884/the-deepest-sign-life-Earth Evidence-organisms-lived-12-

MILEs-crust-100-million-years-ago-discovered.html> (2014).

16. Hadhazy, A., Life might thrive 12 miles beneath Earth's surface, Mother Nature Network, <http://www.mnn.com/earth-matters/wilderness-resources/stories/lifemight-thrive-12-miles-beneath-earths-surface> (2015).

17. Sjøgren, K., Live bacteria found deep below the seabed, Science Nordic, <http://sciencenordic.com/live-bacteria-found-deep-below-seabed> (2013).

18. Sjøgren, K., Live bacteria found deep below the seabed, Science Nordic, <http://sciencenordic.com/live-bacteria-found-deep-below-seabed> (2013).

19. Mullis, K., the nobel Prize in Chemistry 1993, Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1993/mullis-lecture.html> (1993).

20. Kary B. Mullis, Encyclopaedia Britannica, <http://www.britannica.com/biography/Kary-B-Mullis> (2015).

21. Farber, C., Interview Kary Mullis, Spin, <http://www.virusmyth.com/aids/hiv/cfmullis.htm> (1994).

22. Farber, C., Interview Kary Mullis, Spin, <http://www.virusmyth.com/aids/hiv/cfmullis.htm> (1994).

23. Gonzalez, R. t., 10 famous geniuses and their drugs of choice, Salon, <http://
www.salon.com/2013/08/16/10_famous_geniuses_who_used_drugs_and_were_be
> (2013)

24. Mullis, K., the nobel Prize in Chemistry 1993, Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1993/mullis-lecture.html> (1993).

25. McClean, P., Polymerase chain reaction (or PCR), Cloning and Molecular Analysis of Genes,<https://www.ndsu.edu/pubweb/~mcclean/plsc431/cloning/clone9.htm> (1997).

26. McClean, P., Polymerase chain reaction (or PCR), Cloning and Molecular Analysis of Genes,<https://www.ndsu.edu/pubweb/

~mcclean/plsc431/cloning/clone9.htm> (1997).

27. Finnegan, G., Heat, salt, pressure, acidity: how ‘extremophile’ bacteria are yielding exotic enzymes, Horizon, <http://horizon-magazine.eu/article/heat-salt-pressureacidity-how-extremophile-bacteria-are-yielding-exotic-enzymes_en.html>(2015).

28. Finnegan, G., Heat, salt, pressure, acidity: how ‘extremophile’ bacteria are yielding exotic enzymes, Horizon, <http://horizon-magazine.eu/article/heat-salt-pressureacidity-how-extremophile-bacteria-are-yielding-exotic-enzymes_en.html>(2015).

29. Finnegan, G., Heat, salt, pressure, acidity: how ‘extremophile’ bacteria are yielding exotic enzymes, Horizon, <http://horizon-magazine.eu/article/heat-salt-pressureacidity-how-extremophile-bacteria-are-yielding-exotic-enzymes_en.html>(2015).

30. Antibiotics, NHS Choices, <http://www.nhs.uk/conditions/Antibiotics-penicillins/pages/introduction.aspx> (2015).

31. Connor, s., teixobactin discovery: scientists create first new antibiotic in 30 years and say it could be the key to beating superbug resistance, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/first-newantibiotic-in-30-years-could-be-key-to-beating-superbug-resistance-9963585.html> (2015).

32. Connor, s., teixobactin discovery: scientists create first new antibiotic in 30 years and say it could be the key to beating superbug resistance, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/first-newantibiotic-in-30-years-could-be-key-to-beating-superbug-resistance-9963585.html> (2015).

33. Connor, s., teixobactin discovery: scientists create first new antibiotic in 30 years and say it could be the key to beating superbug resistance, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/first-newantibiotic-in-30-years-could-be-key-to-beating-superbug-resistance-9963585.html> (2015).

34. Connor, s., teixobactin discovery: scientists create first new antibiotic in 30 years and say it could be the key to beating superbug resistance, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-

families/health-news/first-newantibiotic-in-30-years-could-be-key-to-beating-superbug-resistance-9963585.html> (2015).

35. Sample, I., Craig Venter creates synthetic life form, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2010/may/20/craig-venter-synthetic-life-form> (2010).

36. Sample, I., Craig Venter creates synthetic life form, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2010/may/20/craig-venter-synthetic-life-form> (2010).

37. Giuliani, A., Licata, I., Modonesi, C. M. and Crosignani, P., What is artificial about life? Scientific World Journa 11: 670–3 (2011).

38. Coghlan, A., Craig Venter close to creating synthetic life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/dn23266-craig-venter-close-to-creating-syntheticlife/> (2013).

39. Fikes, B. J., Life's core functions identified,San Diego Union-Tribune, <http://www.sandiegouniontribune.com/news/2015/aug/10/minimum-life-functionspalsson/> (2015).

40. Fikes, B. J., Life's core functions identified,San Diego Union-Tribune, <http://www.sandiegouniontribune.com/news/2015/aug/10/minimum-life-functionspalsson/> (2015).

41. Fikes, B. J., Life's core functions identified,San Diego Union-Tribune, <http://www.sandiegouniontribune.com/news/2015/aug/10/minimum-life-functionspalsson/> (2015).

42. Spector, d., How beer created civilization, Business Insider, <http://www.businessinsider.com/how-beer-led-to-the-domestication-of-grain-2013-12?IR=t> (2013).

43. Spector, d., How beer created civilization, Business Insider, <http://www.businessinsider.com/how-beer-led-to-the-domestication-of-grain-2013-12?IR=t> (2013).

44. Spector, d., How beer created civilization, Business Insider, <http://www.businessinsider.com/how-beer-led-to-the-domestication-of-grain-2013-12?IR=t> (2013).

45. Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature

News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014)

46. Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014)

47. Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014)

48. Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014)

49. Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014)

50. Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014)

51. Boh, s., Cooking up new ways to create food and medicines, Straits Times, <http://www.straitstimes.com/singapore/cooking-up-new-ways-to-create-food-andmedicines> (2015).

52. Ellis, t., Adie, t. and Baldwin, G. s., dnA assembly for synthetic biology: from parts to pathways and beyond. Integrative Biology (Cambridge) 3: 109–18 (2011).

53. Ellis, t., Adie, t. and Baldwin, G. s., dnA assembly for synthetic biology: from parts to pathways and beyond. Integrative Biology (Cambridge) 3: 109–18 (2011).

54. Webb, s., digging designer genomes, Biotechniques 59: 113– 17 (2015).

55. An institution for the do-it-yourself biologist, DIY Bio, <http://diybio.org/> (2016).

56. Dunne, C., Crazy bio-hacks: a mouse cloned from Elvis's dnA and a human-born dolphin, Fast Company, <http://

www.fastcodesign.com/3020880/crazy-bio-hacksa-mouse-cloned-from-elviss-dna-and-a-human-born-dolphin> (2013).

57. An institution for the do-it-yourself biologist, DIY Bio, <http://diybio.org/> (2016).

58. An institution for the do-it-yourself biologist, DIY Bio, <http://diybio.org/> (2016).

59. Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

60. Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

61. Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

62. Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

63. Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

64. Krieger, L. M., Bay Area biologist's gene-editing kit lets do-it-yourselfers play God at the kitchen table, San Jose Mercury News, <http://www.mercurynews.com/science/ci_29372452/bay-area-biologists-gene-editing-kit-lets-do> (2016).

65. Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

66. Krieger, L. M., Bay Area biologist's gene-editing kit lets do-it-yourselfers play God at the kitchen table, San Jose Mercury News, <http://www.mercurynews.com/science/ci_29372452/bay-area-biologists-gene-editing-kit-lets-do> (2016).

67. Krieger, L. M., Bay Area biologist's gene-editing kit lets do-it-yourselfers play God at the kitchen table, San Jose Mercury News, <http://www.mercurynews.com/science/ci_29372452/bay-area-biologists-gene-editing-kit-lets-do> (2016).

68. Biotechnology in the public interest, Bio Bricks Foundation, <http://biobricks.org/>(2016).

69. Ralston, A. and shaw, K., Reading the genetic code. Nature Education 1: 120 (2008).

70. Samhita, L., Recoding life, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/38761/title/Recoding-Life/> (2014).

71. Ralston, A. and shaw, K., Reading the genetic code. Nature Education 1: 120 (2008).

72. Zakaib, G. d., Genomes edited to free up codons, Nature News, <http://www.nature.com/news/2011/110714/full/news.2011.419.html> (2011).

73. Ralston, A. and shaw, K., Reading the genetic code. Nature Education 1: 120 (2008).

74. Geddes, L., Reprogrammed bacterium speaks new language of life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029402-800-reprogrammedbacterium-speaks-new-language-of-life/> (2013).

75. Kwok, R., Chemical biology: dnA's new alphabet, Nature News, <http://www.nature.com/news/chemical-biology-dna-s-new-alphabet-1.11863> (2012).

76. Kwok, R., Chemical biology: dnA's new alphabet, Nature News, <http://www.nature.com/news/chemical-biology-dna-s-new-alphabet-1.11863> (2012).

77. Kwok, R., Chemical biology: dnA's new alphabet, Nature News, <http://www.nature.com/news/chemical-biology-dna-s-new-alphabet-1.11863> (2012).

78. Kwok, R., Chemical biology: dnA's new alphabet, Nature News,

<http://www.nature.com/news/chemical-biology-dna-s-new-alphabet-1.11863> (2012).

79. Alexander, B., synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

80. Alexander, B., synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

81. Hochstrasser, M. L. and doudna, J. A., Cutting it close: CRIsPR-associated endoribonuclease structure and function, Trends in Biochemical Sciences 40: 58–66 (2015).

82. Alexander, B., synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

83. Alexander, B., synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

84. Alexander, B., synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

85. Synthorx Inc., synthorx advances its synthetic dnA technology to make its first full-length proteins incorporating novel amino acids, PR Newswire, <http://www.prnewswire.com/news-releases/synthorx-advances-its-synthetic-dna-technologyto-make-its-first-full-length-proteins-incorporating-novel-amino-acids300130352.html> (2015).

86. Synthorx Inc., synthorx advances its synthetic dnA technology to make its first full-length proteins incorporating novel amino acids, PR Newswire, <http://www.prnewswire.com/news-releases/synthorx-advances-its-synthetic-dna-technologyto-make-its-first-full-length-proteins-incorporating-novel-amino-acids300130352.html> (2015).

87. Biello, d., new life made with custom safeguards, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-

custom-safeguards/> (2015)

88. Geddes, L., Reprogrammed bacterium speaks new language of life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029402-800-reprogrammedbacterium-speaks-new-language-of-life/> (2013).

89. Gray, R., do we really need dnA to form life? Breakthrough in synthetic enzymes could lead to the manufacture of organisms, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2857172/do-need-dnA-form-life-Breakthroughsynthetic-enzymes-lead-manufacture-organisms.html> (2014).

90. Gray, R., do we really need dnA to form life? Breakthrough in synthetic enzymes could lead to the manufacture of organisms, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2857172/do-need-dnA-form-life-Breakthroughsynthetic-enzymes-lead-manufacture-organisms.html> (2014).

91. Gray, R., do we really need dnA to form life? Breakthrough in synthetic enzymes could lead to the manufacture of organisms, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2857172/do-need-dnA-form-life-Breakthroughsynthetic-enzymes-lead-manufacture-organisms.html> (2014).

92. McLean, K., dnA robots: the medicinal revolution? The Gist, <http://the-gist.org/2015/09/dna-robots-the-medicinal-revolution/> (2015).

93. McLean, K., dnA robots: the medicinal revolution? The Gist, <http://the-gist.org/2015/09/dna-robots-the-medicinal-revolution/> (2015).

94. McLean, K., dnA robots: the medicinal revolution? The Gist, <http://the-gist.org/2015/09/dna-robots-the-medicinal-revolution/> (2015).

95. McLean, K., dnA robots: the medicinal revolution? The Gist, <http://the-gist.org/2015/09/dna-robots-the-medicinal-revolution/> (2015).

96. Gray, R., do we really need dnA to form life? Breakthrough in synthetic enzymes could lead to the manufacture of organisms, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2857172/do-need-dnA-form-life-Breakthroughsynthetic-enzymes-lead-manufacture-organisms.html> (2014).

97. Samhita, L., Recoding life, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/38761/title/Recoding-Life/> (2014).

98. Alexander, B., synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

99. Biello, d., new life made with custom safeguards, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015)

100. Boyle, R., Bacteria can quickly swap genes with each other through a global network, Popular Science, <http://www.popsci.com/science/article/2011-11/bacteria-swapgene-information-through-global-network> (2011).

101. Biello, d., new life made with custom safeguards, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015)

102. Geddes, L., Reprogrammed bacterium speaks new language of life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029402-800-reprogrammedbacterium-speaks-new-language-of-life/> (2013).

103. Geddes, L., Reprogrammed bacterium speaks new language of life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029402-800-reprogrammedbacterium-speaks-new-language-of-life/> (2013).

104. Biello, d., new life made with custom safeguards, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015)

105. Biello, d., new life made with custom safeguards, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015)

106. Biello, d., new life made with custom safeguards, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015)



第十章
重新设计地球

在本书中，我们已经遇到了很多突变的生命体，无论是自然产生的，还是由物理辐射和化学诱变产生的。但是，我们的最后一章将从一个幻想中的突变体开始——漫画书中的超级英雄，蜘蛛侠。蜘蛛侠是一名叫彼得·帕克的书呆子少年，他曾被一只放射性蜘蛛咬伤，因此变成了有超能力的突变体人类，获得了“蜘蛛的敏捷和等比例放大的力量”。注 蜘蛛侠的故事贴切地例证了生物的突变体有时会具有的神奇特征，但也反映出他所出现的冷战时代的恐惧和成见。这个超级英雄曾说过一句话，似乎格外切合本书：“能力越大，责任越大。”注

因为，本书中所描述的新科技——基因组编辑技术、光遗传学、干细胞技术、合成生物学，毫无疑问地为人类提供了史无前例的操纵自然的力量，但也提出了我们应该如何负责任地使用这些力量的重要问题。正是因为这是一个非常重要的问题，我们绝不应该只把如何使用这些技术的问题留给科学家去讨论，而是需要让大众积极参与进来。这一辩论只有建立在事实和一些真正的可能性上，才有可能取得进展，而不能建立在因为不理解这些科技背后的科学原理而产生的恐惧和错觉上。基于这样的考虑，我想在这里想象一些未来可能出现的情景，作为一种评估这些重新设计生命的新方法的潜力和风险的方式。毫无疑问，尝试预测现在的科学发现将如何影响未来是最困难的事，因为科学和技术在飞速演变，一个社会应对科学和技术新突破的方式也会被这个社会的本质所影响。

这些归根到底都只是一些猜测，不过我们这个任务已经被一些天才的小说家稍微减轻了一些，因为他们已经想象出新遗传技术可能会带来一些截然不同的未来场景。我想先去考虑两种幻想中的景象——一种是“科学造福于社会”的乌托邦式的景象，而另一种是“遗传工程把地球变成地狱”反乌托邦式的景象，然后我们再来评估这两种景象距离未来科学潜在的发展方向有多远。

乌托邦和反乌托邦

第一种景象是由金·斯坦利·罗宾逊（Kim Stanley Robinson）在《火星三部曲》（*Mars Trilogy*）中描绘的，这个红色星球的未来移民为追求社会的公平和平等而进行了苦涩的革命抗争，从中似乎可以看到美国独立战争的影子。[注]同时，地球上的文明已经被全球变暖的灾难撕裂了。发明基因组编辑方法的是火星上的反叛科学家，这种方法能够修复衰老的影响，从而极大地延长人类寿命。[注]活到极限年龄的能力在《火星三部曲》中主要被表现为一种有助于解放人类的新特征，但罗宾逊也探索了它带来的负面影响，比如记忆丧失、不稳定的精神状态和关于存在的空虚感。在《火星三部曲》的后面部分，对人类基因组的操控使得人们可以呼吸火星上稀薄的大气。虽然大气本身已经被人们用多种方式转化过了，而且在人们开始向太阳系中火星以外的其他行星和卫星移民时，他们自身被人为地适应了这些开拓地的低光线环境。虽然这个未来图景中有很多社会斗争，也表现了人们对于人类应该多大程度上为了自己的生存而转变其他星球的环境这一问题的争执，但它对于遗传工程的描绘主要是正面的。

玛格丽特·阿特伍德（Margaret Atwood）的“疯癫亚当三部曲”在这一点上与之截然相反。这个系列的第一部小说《羚羊与秧鸡》（Oryx and Crake）的故事是由主人公吉米以倒叙的方式讲述的，在一场摧毁了人类物种的致命瘟疫之后，他可能是唯一的人类幸存者。[注]随着故事的展开，人们逐渐意识到这并不是一场自然灾难，而是由吉米的朋友格伦，绰号“秧鸡”，发动的一场蓄意的恐怖主义行动。人们发现被灭亡的这个文明曾是一个严重分裂的所在，被雷吉文–埃森思（Rejooven Essence）、奥根公司（OrganInc）、荷尔史威瑟（HelthWyzer）[注]这样的跨国生物科技公司所控制。秧鸡虽然表面上为雷吉文–埃森思工作，却在秘密计划着用改造的病毒抹掉人类物种。同时，他创造了一种叫作“秧鸡人”的新型人类，是一种性情温和的草食性人类，没有暴力或者妒忌的冲动，天生可以抵抗晒伤和虫咬。[注]吉米意外地从这场病毒瘟疫中幸存了下来，一边努力避免被逃逸的器官猪（带有一些令人不适的人类特性的转基因猪）和其他人造动物吃掉，一边试图保护天真懵懂的秧鸡人。其实随着“疯癫亚当三部曲”的逐一面世，我们似乎又在《洪水之年》（*The Year of Flood*）和《疯癫亚当》（*Madd Adam*）中看到了一丝对未来的希望，[注]但这一系列作品给我们的整体感觉是，它把遗传工程视为一场脱离人类控制的灾难。

新型基因疗法

这两种未来的景象是否会成为现实呢？我们先从比较正面的可能性开始讨论——基因组编辑技术是否会引起一场医学革命呢？通过为人类疾病提供更加精细的动物模型，基因组编辑技术可以帮助我们为疾病治疗找到新的分子靶点和药物，但如果我们真的想看到金·斯坦利·罗宾逊设想的那种医疗进步，关键的问题是直接把基因组编辑用于人体的基因疗法有多大的可行性。基因组编辑技术最初可能会对血液遗传病影响最大，因为它可以使我们取出骨髓，在产生各种血细胞的干细胞中改正遗传缺陷，再把骨髓植回病人体内。但是，这项技术治疗身体其他部位的遗传病是否可行？

主要的难点是找到一种把基因组编辑的工具送到体内器官和组织的细胞中的有效方法。病毒在部分程度上是有用的运送载体，因为它们已经演化出高度精细的进入细胞的方法，但使用它们也伴随着风险，就像我们在第二章看到的用反转录病毒治疗重症联合免疫缺陷的案例。在这个案例中，治疗是有效的，但在参与最初临床试验的一些患者中，把反转录病毒的遗传物质插入宿主细胞的做法导致了原癌基因的激活以及白血病的发生。现在，已经有经过修饰的反转录病毒被研制出来，它们以危险的方式扰乱宿主基因组的概率被大大降低了。注另外，人们还在尝试把其他类型的病毒发展为运送载体，比如普通感冒的病原体——腺病毒。注它与反转录病毒不同，一般不会把自己的遗传物质整合到宿主基因组中，这对于传统转基因技术而言是个缺点，但现在被视为一种很有吸引力的安全属性，因为我们可以让腺病毒把基因组编辑工具送入细胞之后退出细胞，而不产生损害。

另外一个策略是修改基因组编辑工具本身，让它们能够自行进入细胞。比如，我们可以给基因组编辑的CAS9酶加上一个“细胞穿透肽”的标签，注它是在演化出自然穿过细胞膜能力的蛋白质中找到的氨基酸序列，也叫“特洛伊木马”肽，因为它能够穿越细胞边界，就好像希腊人秘密进入特洛伊一样。HIV的反式转录激活因子尤其是跨越细胞膜的高手，它的一些特别的化学性质使它能够穿透这道牢固的防线。注

2011年10月，加利福尼亚大学洛杉矶分校的黄知礼（Gerard Wong）及其同事表明了反式转录激活因子能与细胞的“细胞骨架”和细胞表面的特定受体相互作用，这种相互作用能够辅助它穿过细胞膜。“人们此前并不真正了解它的工作原理，但我们发现HIV的反式转录激活因子肽真的有点儿像一把分子的瑞士军刀，它与细胞膜和细胞骨架都可以发生很强的相互作用。”黄知礼说。注我们可以利用这样的信息来提高反式转录激活因子的穿透能力，并把它连接到CAS9上，使CAS9能够在治疗中穿透人体内的细胞。我们也许还可以用这种方法把CRISPR的向导RNA转入细胞。

如果基因组编辑工具的送达问题解决了，可能就意味着囊性纤维化和肌肉萎缩症这样的单基因疾病终于可以用基因疗法治疗了，我们可以直接把基因组编辑工具导入肺部或肌肉组织，或者通过使用针对这些器官的分子标签，确保基因组编辑工具通过血液到达特定部位。亨廷顿病等脑疾病可能也可以用这种方法治疗，但我们还需要跨过一层额外的“血脑屏障”的障碍，这层屏障是用来保护大脑这个关键而敏感的器官不受感染的。不过，因为某些类型的腺病毒可以跨越血脑屏障，我们或许可以征用这些腺病毒，把基因组编辑工具引导到不同脑区。[注]事实上，我们已经开始看到这些前沿领域的一些令人激动的进展了，尽管还只是对患有肌肉萎缩症和亨廷顿病的小鼠模型的治疗，这些我们在第七章中已经谈到过。而且，近期研究表明，世界上有几千种单基因遗传病，虽然这些病都比较罕见，但加在一起也有几百万名患者，[注]这也就意味着，这种策略可能会在未来对减少人群中的痛苦和病痛产生巨大的影响。

如何征服癌症

癌症、糖尿病等常见病或精神分裂症等精神疾病的治疗前景又是怎样的呢？这个问题的复杂之处，在于我们能否发现致病的乃至可以用基因疗法改正的遗传因素。因为就像我们在第七章中看到的，我们对于这些疾病的遗传学研究得越多，情况看起来就越复杂。以癌症为例，我们已经提到一项关于乳腺癌的研究，在50名女性患者中共检测到超过1 700个突变，而大多数突变都是某一个人独有的。[注]通过对患者的肿瘤进行全基因组测序，并将肿瘤基因组与正常细胞的基因组相比较，“癌症基因组学”这个新领域的研究表明其他类型的癌症也有这种复杂性。试图理解这种复杂性可能看起来是一个令人生畏的目标，但我们也正在取得一些鼓舞人心的进展。威斯康星大学的戴维·施瓦茨（David Schwartz）及其同事甚至为癌症基因组建立了他们所谓的“谷歌地图”。[注]

施瓦茨团队不仅对癌症样本进行了精细的DNA测序，还用了一种叫作“光学图谱技术”的新方法。这种方法能够产生整个基因组的图像，让我们既可以拉近看“街景”——癌症的遗传字母表中的单个改变，也可以拉远，像看谷歌地球一样检查全基因组的变化。施瓦茨说：“癌症基因组很复杂，但我们发现这样的方法可以让我们开始在各个水平上理解它。”[注]这种新方法让我们可以检测到患者癌症恶化过程中的变化，监控肿瘤是否有产生耐药性的迹象，并且对治疗方案做出微调。如果把这种诊断方法与使用基因组编辑技术改正驱动癌症突变的方法结合起来，将会是一种非常令人激动的可能性，可能会使我们很快就可以用更个人化的方式治疗癌症了。而且，我们在第七章中也讲到了对T细胞的基因组编辑治愈了一名患者的恶

性儿童白血病的新闻，它表明这种改造人体免疫系统、让它自己成为抗癌疗法策略的潜力。

癌症是一种常见的人类疾病，但它也有一些非常特别的、不同于其他疾病的特征。研究表明，一些人患某种癌症的倾向比其他人要强。[注]这种家族性的倾向是在1866年被法国医生保尔·布罗卡（Paul Broca）首次发现的，他描述了他妻子的家庭中有15名成员曾患乳腺癌这一惊人的家族史。[注]1914年，德国的生物学家特奥多尔·博韦里（Theodor Boveri）提出，可遗传的癌症家族倾向可能是由导致“对刺激细胞分裂的因子作用抵抗力较弱的”遗传缺陷产生的。[注]就像我们在第一章中看到的，乳腺癌基因突变之所以会使一些女性有患乳腺癌或卵巢癌的倾向，是因为它导致了DNA修复过程的缺陷。另一种类型的突变发生在视网膜母细胞瘤基因中，这个突变会使人有患视网膜的癌症的倾向。[注]视网膜母细胞瘤基因在正常情况下能起到防止细胞过度分裂的重要作用，这一点与博韦里最初的想法是一致的。其他的癌症遗传倾向没有那么明显，但罹患直肠癌、皮肤癌、肝癌、前列腺癌、肺癌等的概率都可能因遗传因素而增高，而这些只是有遗传倾向的癌症的一部分。

在一个人的一生中，不同细胞类型中发生的突变也会增加患癌症的概率。博韦里其实也意识到了这一点，因为他曾说，“特定的、错误的染色体组合”的积累是癌症的基础。[注]后续研究表明，环境刺激可以加剧这种变化。我们现在已经认识到，黑色素瘤等皮肤癌与过度暴露在阳光或美黑沙龙中的紫外线辐射下有很强的关系，尤其是对于皮肤较白的人。而我们对于肺癌易感性理解的重大突破，则是由英国医学研究委员会的理查德·多尔（Richard Doll）做出的，他在1954年证明吸烟是患肺癌的一个重要因素。[注]

诺丁汉大学的伊恩·霍尔（Ian Hall）和莱斯特大学的马丁·托宾（Martin Tobin）最近发现，吸烟者的遗传组成对于他们是否患肺癌有重要影响。[注]如果一个人携带与慢性阻塞性肺疾病的易感性相关的遗传差异（这种病是包括支气管炎和肺气肿在内的肺部疾病的集合），那他/她则更有可能患肺癌。这些基因在肺的生长和对创伤的应答中起到一些作用。不过，虽然这些发现为一些重度吸烟者仍然长寿的逸事提供了解释，但它并不意味着我们当中的一些人就可以不管不顾地一天抽40根烟。“吸烟是慢性阻塞性肺疾病在生活方式方面的最主要的风险因素，”托宾说，“遗传有比较大的影响，但吸烟也是一样。我们的研究可以帮助我们理解为什么会这样，从而为预防和治疗手段的提高铺平道路。戒烟是最好的预防慢性阻塞

性肺疾病、癌症和心脏病等吸烟引发疾病的办法。”所以，虽然我们最终可能会把基因组编辑技术作为一项治疗癌症的常规手段，但如果这种疾病与环境因素有着清楚的联系，那么做好预防措施仍然非常重要。

心灵的疾病

环境因素在其他常见病中也有重要影响。肥胖是2型糖尿病、心脏病、中风的主要风险因子，从现在不断增长的肥胖症人数来看，这些疾病未来预计将会成为“流行病”。精神疾病也受到环境因素的影响。1978年，伦敦的贝德福特大学的蒂里尔·哈里斯（Tirril Harris）和乔治·布朗（George Brown）表明，工薪阶层的女性罹患抑郁症的概率比生活较富裕的女性要高得多，他们认为这与工薪阶层的女性“更严峻的生活境遇”以及在金钱和住房上有更大的困难有关。而最近一项研究表明，英国的加勒比裔黑种人被诊断为精神分裂症的概率是英国白种人的9倍。这与遗传差异无关，因为在加勒比地区生活的黑种人的精神分裂症水平与英国的白种人相当。这项研究总结说，种族歧视可能是造成这种现象的关键因素之一，它可能会影响对于精神分裂的诊断，也可能是刺激产生精神分裂的因素。此外，特定移民群体专有的一些因素，比如家庭结构的不同，也可能解释英国的加勒比裔黑种人较高的患病倾向。

一个人是否会罹患像糖尿病这样的生理疾病，或是像精神分裂症这样的心理疾病，很可能是由一个复杂的等式决定的，基因组和环境都要置于其中。不幸的是，等式中遗传学的这一头看起来比人们之前所想的要复杂得多。就像我们在第七章中看到的，最近的研究表明，像精神分裂症这样的心理疾病与100多个不同的基因组区域都有关联，大多数关联的区域又都不在蛋白质的编码区域，而是在通常会以微妙的方式影响基因表达的调控区域。为了理解这种复杂性，有一个问题我们需要考虑：我们把精神分裂症看作单一疾病的这个假设是不是错误的，它其实可能代表着多种不同的疾病，但我们在诊断时把它们放在了一起。这种想法也与精神分裂症分类中所使用的数量繁多的症状相一致，包括“妄想、幻觉、思维散漫、言语和行为紊乱、思维缺乏逻辑、社交隔离和认知缺陷”等。一名被诊断为精神分裂症的患者可能有一组症状，而另一名患者可能有一组完全不同的症状。

抑郁症也有同样的复杂性。全世界有3.5亿名抑郁症患者，自杀的人中多达2/3的人患有此病。抑郁症的症状和程度在不同的人之中也差别很大，男性和女性也有不同。2015年7月，牛津大学的乔纳森·弗林特

（Jonathan Flint）和同事通过重点研究患有一种最严重类型的抑郁症患者，发现了抑郁症与遗传因素的联系。这种抑郁症叫作“精神性抑郁症”，它会夺走人感知快乐的能力。根据斯坦福大学的精神病学家道格拉斯·莱文森（Douglas Levinson）所说，一个患有这种重度抑郁症的人“可能是一个溺爱孙辈的老人，但当他最喜爱的孙子孙女出现在门口时，他却什么也感觉不到”。

弗林特的研究发现精神性抑郁症与两个基因有关。一个叫作去乙酰化酶1，它在细胞的产能结构线粒体中有重要的功能。莱文森评论道：“对于一个令人感到疲劳、失去动机的疾病而言，它的这个生物学原理很有意思。”另一个基因是LHPP（磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸性磷酸酶），它能调节甲状腺的功能，这一点也说得通，因为重症抑郁症患者会有萎靡不振的症状。这些遗传关联的显著性目前还需要进一步确认，但让精神病学家很感兴趣的是，这项研究如何把重点放在了一种非常特殊类型的抑郁症上。这种思路或许可以帮助我们揭开其他精神疾病与遗传因素的更清楚的联系，也意味着精神病学家需要重新考虑像“抑郁症”“精神分裂症”“双相情感障碍”这样的术语是否过于含糊，因为它们可能代表的是很多部分症状有交叉的疾病，而其中每一种疾病都有自己特定的分子基础。

对于用基因疗法治疗常见疾病而言，一些疾病可能比另一些更容易治疗一些，就是因为它们的遗传基础更明确。这在很大程度上与乳腺癌和卵巢癌的情况有些类似，对于这两种癌症而言，一旦一个人被查出有乳腺癌基因缺陷，虽然要采取双乳切除术和卵巢切除术这种极端的手段，但它能够极大地降低罹患这些癌症的风险。将来，我们也许有可能用基因组编辑技术改正乳腺癌基因的缺陷，从而避免手术的需要。但很重要的是，乳腺癌1号基因和2号基因缺陷只存在约5%的乳腺癌和10%～15%的卵巢癌患者中，而大多数乳腺癌和卵巢癌的病例中遗传因素还仍然非常不清楚。即使有了我们上面提到的对于重症抑郁症遗传因素的新发现，我们最后也有可能会看到在遗传上定义其他种类抑郁症要困难得多。因此，我们要预测基因组编辑的疗法作为一种治疗常见病的一般性策略的可能性，可能时机还不成熟，至少还要等到这些遗传因素变得明确一些。

但是，我们对于抑郁症等精神疾病的遗传基础的不了解，也许不一定会阻碍我们在未来用遗传工程治疗这些疾病。就像我们在第三章中看到的，科学家已经通过用光遗传学的方法在抑郁症的小鼠模型中激活与愉快活动有关的神经元，逆转了它的抑郁状态。这样的方法能在某一天用到人身上吗？如果要做到这一点，我们既要遗传改造人的神经元，让它们能对光产生响应，还要找到一种把光照到神经元上面的办法。在未来，我们也许

可以用病毒或者具有细胞穿透性的基因组编辑工具来改造人脑；至于对神经元的刺激，我们在第三章中看到了科学家正在如何试验远程施加刺激的方法，有尝试研发戴在头上的光装置的，也有利用磁场的。所以，我们也许有一天可以看到用光遗传学治疗人类的帕金森症、癫痫症和抑郁症的情景。而且，光遗传学和基因组编辑技术的组合可能被用来操纵脑中的基因表达，从而达到治疗目的。

又一次展示出这个研究领域的节奏之快，卡尔·戴塞尔罗斯已经成立了一家公司——环路医疗公司，致力于在人类患者中试验光遗传学。注这家公司打算首先专注于慢性疼痛的治疗。慢性疼痛影响的神经元位于脊髓中和脊髓外侧，与大脑相比更容易触及。“试验在动物模型中进行得非常好。”斯坦福的神经科学家斯科特·德尔普（Scott Delp）说，他与戴塞尔罗斯有紧密的合作。注同时，另外一家位于密歇根的公司，Retro Sense Therapeutics，很快就要开始一项用光遗传学治疗一种使人失明的遗传病的人体试验，他们将通过刺激视网膜中的神经元，绕开遗传缺陷的影响。注在这两项试验中，脊髓和眼睛的可触及性使它们顺理成章地成为此类疗法的起点，但从环路医疗公司也在计划开发帕金森症等脑神经疾病疗法这一点来看，在这些领域的临床试验可能也不远了。注

这些对于精神疾病在技术上的解决方案会不会有一定的风险，使人们忽视那些通过关注社会原因来解决心理疾病的举措？鉴于有研究表明经济危机、压力、焦虑都和抑郁症有强烈的关联，这个问题非常重要。这项研究是由伦敦的罗汉普顿大学和儿童慈善机构伊丽莎白芬恩关怀组织的研究者进行的，他们发现在2009年的经济危机期间，抑郁症的发病率跃升了4～5倍。注英国皇家全科医师学会主席史蒂夫·菲尔德（Steve Field）在2010年评论此发现时说：“全国的全科医生都看到了去年因为心理健康和生理原因来看病的人数增加了，这些健康问题看起来与失业、担忧自己的工作或生计受到威胁有关。”注

所以，即使我们有一天能用光遗传学来激发“快乐”回忆，治疗抑郁的人，我们还是有一个担忧——如果不同时解决引发抑郁的社会因素的话，我们可能会得到一个像阿道司·赫胥黎笔下的《美丽新世界》（*Brave New World*）一样的结局。在赫胥黎的这部小说中，政府为民众提供一种叫作索麻的药物，它会消除人心中所有“恶意和坏心情”，也避免了任何发现乃至解决人们心中的悲伤的需要。注索麻不会令人上瘾，也没有负面的副作用，但它被政府用来控制人民，压制异议。即使是现在，服用抗抑郁药的人常常不是为了对抗严重的抑郁，而仅仅是“消除不快”，一些精神病学

家认为，这种事实已经表明了一味追求技术上的解决方案的危险性。[注]发展治疗抑郁的新科学方法不应该过度转移我们的注意力，解决失业或是对工作缺乏安全感等加重抑郁症的社会问题，也应该是我们的首要工作，为人们提供适当的心理疏导等其他治疗抑郁的方法也必不可少。

器官的以旧换新

解决人类疾病的另一种策略是用新器官替换患病的、受损的或衰老的组织。就像我们在第五章中看到的，替代器官的来源可以是用基因组编辑技术修饰过，不会被人类受体排斥的猪器官，[注]但我们还可以更进一步，用干细胞技术所产生的人类组织和器官作为替代品。我们在第八章已经讲到干细胞在三维培养物中能表现出令人称奇的自组织能力，这意味着这种想法并不像我们之前以为的那样遥远。[注]显然，如果想让我们目前创造出的类器官发育成真的替代器官，还有很多工作要做（尤其是在有了能精确操控活细胞中基因表达的基因组编辑技术之后），现在我们去想象一个可以把某人自己的细胞重编程为多能干细胞来产生替代器官的未来，也不是完全不合理的。[注]

我们可以去想象替换心脏、胰脏、肝脏，但一个人的大脑是不能被简单地替换掉的。就像塔夫茨大学的哲学家丹尼尔·丹尼特（Daniel Dennett）曾经说过的，脑移植是那种“作为供体比作为受体好”的移植手术。[注]然而，最近在脑研究的很多领域都发生了一些重要的进展，可能会帮助我们开发一种在保持器官基本完整的条件下修复或再生人脑的策略。其中一项进展是，人们发现成年人脑中的一些区域会自然地产生新的神经元。[注]普林斯顿大学的神经科学家马娅·奥片达克（Maya Opendak）和伊丽莎白·古尔德（Elizabeth Gould）说，这样的“神经发生”过程可以帮助动物，包括人类，在一个挑战重重的复杂世界中适应当下的环境和境况。“新神经元可能是一种对海马区域做出微调的方式，使它能适应动物所预期的环境，”奥片达克说，“特别是对愉悦经历的追求和对紧张经历的回避，它们可以帮助每一个人优化自己的大脑。”[注]重要的是，活动受限、捕食者的气味、睡眠剥夺等紧张经历会减少小鼠海马体中的新神经元数量，相反，锻炼、交配等愉悦的活动能够增加海马体中新神经元的产生。[注]

我们可以从一些对阿兹海默症的研究中看到神经发生对于正常脑功能的重要性。阿兹海默症是最常见的痴呆原因，症状包括失忆、解决问题困难或者语言障碍，它的病因可能与神经发生的过程受到干扰有关。在英国，阿

兹海默症患者超过50万人，美国则有500万人，注 患者脑中通常会出现β淀粉样蛋白的“斑块”。注 人们发现，受“无翅型MMTV整合位点”蛋白所调节的对神经发生有重要作用的细胞信号会受到这些斑块的干扰。为了探索治疗的可能性，首尔延世大学医学院的李必休（音译，Phil Hyu Lee）把神经干细胞引入了阿兹海默症的小鼠模型中的海马区域，发现能够缓解一些症状，注 为我们演示了干细胞疗法一种可能在人类中应用的方式。然而，在这种方法成为现实之前，我们还有很多需要考虑的问题，因为这种植入物不仅必须要产生我们想要的生理效果，还不能在脑内引发肿瘤。这并不是一个简单的问题，因为干细胞与癌细胞有很多共同点，比如它们都能够无限增殖。事实上，有一种肿瘤形成的理论就认为，肿瘤是由干细胞所驱动的。注

人工生殖细胞

多能干细胞，不管是胚胎干细胞还是iPS细胞，它的一个特征性性质就是，具有产生体内任何细胞类型的潜能。但是，准确地找到让胚胎干细胞或者iPS细胞产生某种特定类型细胞的培养条件绝不是一件简单的事情。就像我们在第八章中看到的，找到把胚胎干细胞或iPS细胞分化成用于治疗1型糖尿病的胰岛B细胞的培养条件花了很多年时间。然而，我们也看到了最近这些卓越的进展，人们不仅在产生特定的细胞类型方面取得进步，还产生了与人类器官有很多相似性的三维结构。干细胞转变的结果有时会非常惊人，用人iPS细胞所产生搏动的心脏就是一个例子。这项研究是由匹兹堡大学的杨磊领导的，研究者把人表皮细胞转化为iPS细胞，然后用它来产生心脏前体细胞。注 他们把这些细胞移植到一个小鼠心脏的“支架”中，这种支架是由蛋白质和碳水化合物组成的无生命的网状组织，细胞可以依附在上面生长。根据研究者的报告，心脏前体细胞能够在这种支架上生长，并发育成心肌细胞，最后“开始以每分钟40～50次的心率收缩”。注“我们距离创造出一个完整的人类心脏还很远，”杨磊说，“但是，我们对于未来的心脏组织构建……提供了一种新的细胞资源。”注

近期研究表明，多能干细胞还可以用来产生人工的精子和卵细胞。2013年，京都大学的斋藤通纪（Mitinori Saitou）和同事表明，体外培养的小鼠iPS细胞或胚胎干细胞可以被诱导产生所谓的“原始生殖细胞”，这种特化的细胞通常是在胚胎发育中产生的，它之后能产生精子或卵细胞。虽然培养皿中人工的原始生殖细胞还不能超越这个阶段，斋藤通纪和他的团队表明，它在移植入小鼠睾丸或卵巢中后可以发育成熟，变成精子或卵细胞。

这些人工的精子和卵细胞都可以用于受精，产生后代。

由剑桥大学的阿奇姆·苏拉尼（Azim Surani）和以色列魏茨曼科学研究所的雅各布·汉纳（Jacob Hanna）共同领导的团队现在用人类细胞重复出了斋藤通纪研究的“前半部分”。人们最初尝试产生人类的人工原始生殖细胞时遇到的主要障碍是，相比于很容易就能被哄骗到任意分化道路上的小鼠胚胎干细胞来说，人类胚胎干细胞的顺从性要差得多。然而，通过用化学方法对细胞稍加调整，汉纳把人类细胞变得像小鼠细胞一样“单纯”了。汉纳说：“我们第一次用斋藤通纪的实验方法处理这些细胞时——砰！原始生殖细胞得到了，效率还很高。”通过与原始生殖细胞生物学的专家苏拉尼合作，汉纳成功地以很高的效率用两性的胚胎干细胞和iPS细胞产生了人类原始生殖细胞。苏拉尼说：“这个过程非常快。我们现在可以使用任何胚胎干细胞系，一旦它们被调整到适当的状态，我们可以在5~6天内就产生原始生殖细胞。”

研究者现在希望通过研究这个过程，能够对睾丸和卵巢中调控精子和卵细胞的分子机制有更深入的认识，并且理解这些分子机制中的缺陷是如何导致不育的。研究这个现象甚至可以促进我们对一些与衰老有关的疾病的理解，并且推动对于潜在治疗手段的研发。在衰老过程中，人的细胞不仅会积累DNA中的突变，也会积累一些能够改变基因表达的化学改变。与环境中化学物质的接触、饮食甚至压力等因素都可能导致这种“表观遗传”的改变，这种改变也被认为与疾病和衰老有关。而在胚胎的原始生殖细胞中，DNA的表观遗传改变被抹得一干二净。所以苏拉尼说，研究培养细胞中的这个过程，可以“告诉我们如何抹去表观遗传的突变”。多能干细胞在培养皿中转化为原始生殖细胞的过程也可以用来筛查那些具有导致不育等副作用的癌症化疗药物，找出其中对精子和卵细胞的形成危害较小的。

我们讲了一些研究培养的干细胞转化为精子或卵细胞前体过程的潜在好处，但它们也提出了一个更有争议的问题，就是我们能否用这种手段来创造将未会发育为人类婴儿的生殖细胞（见图10–1）。对于由于过早停经、意外受伤、接触上面提到的化疗药物或其他化学物质等各种原因不能正常产生精子或卵细胞的不育症患者来说，它可能是个好消息。果然，虽然斋藤通纪团队的研究只是在小鼠中进行的，但研究成果发表没多久，就开始有迫切想要孩子的不育夫妇给他们发电子邮件了。

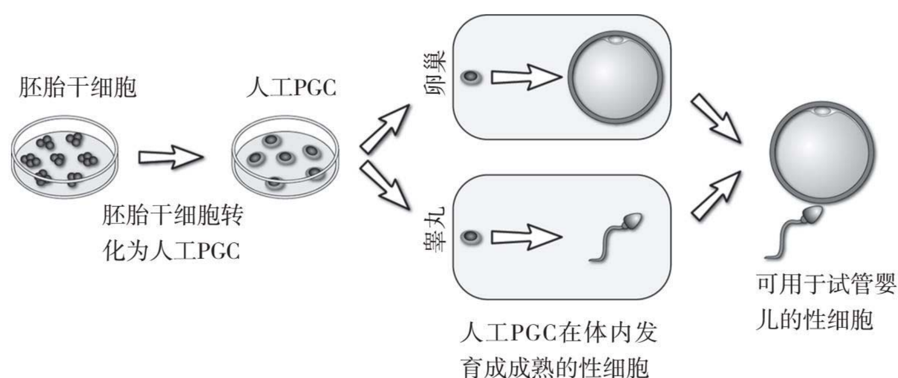


图10–1 使用人工原始生殖细胞（PGC）产生精子和卵细胞

要把这个方法哪怕是仅仅列入临床应用的考虑范围，我们还有很多技术难题需要攻克。在小鼠研究中，斋藤通纪团队发现他们的人工原始生殖细胞产生后代的能力只是正常体外受精操作中的细胞的1/3。此外，哈佛大学研究表观遗传机制的张毅发现，斋藤通纪的方法所产生的原始生殖细胞不会像自然产生的那样完全抹去表观遗传的编程。“我们必须要意识到，这些只是类似原始生殖细胞的细胞，不是原始生殖细胞。”他说。注因为这种表观遗传的差异可能会在婴儿长大之后产生不利影响，也就提出了用这种方法所培育婴儿的潜在健康风险问题。此外，iPS细胞和胚胎干细胞在体外培养中都会频繁地产生染色体异常、基因突变和表观遗传异常等问题。谢菲尔德大学的干细胞生物学家哈里·穆尔（Harry Moore）说：“一个微小的差错可能会产生深远的、延续多个世代的后果。”注

不过，我们可以先来假设有一种确保这样产生的精子和卵细胞能够被安全地用来治疗不育症的方法，那么它会产生哪些伦理问题呢？我们可以想象，很多人会为不育夫妇感到高兴，但是，如果它使女性可以在一生中任何时候生子，比如在她们已经远远超过正常生育年龄以后，我们又应该如何看待它呢？这算是一种对女性的解放，还是不负责任地延长了女性的生育年龄呢？如果是后者，既然男演员安东尼·奎恩（Anthony Quinn）可以在81岁自然生子，那这是否是一种双重标准呢？注让我们再来考虑一种更进一步的可能性。目前，同性情侣的孩子只能与他们/她们之中的一人有亲缘关系，但可以设想，使用这种技术，我们可以用一位男同性恋者的表皮细胞产生卵细胞，使其与他伴侣的精子结合，然后移植到代孕母亲体内，注或者用女同性恋者的表皮细胞产生精子，使她的伴侣受孕。

事实上，用含有X和Y染色体的男性细胞产生卵细胞，或者用含有两条X染

色体的女性细胞产生精子可能非常困难，甚至根本不可能做到，因为Y染色体在人类中起到决定男性性别的重要作用。[注]但是，我们也许可以通过用基因组编辑技术对原始生殖细胞进行遗传改造来解决这个问题。如果这样做的话，虽然一些人可能会对同性情侣可以共同生育小孩这件事表示欢迎，但会不会有人认为这一步走得太远，已经偏离了“自然”秩序呢？最后，假设一个人决定要用自己的表皮细胞同时产生精子和卵细胞。我们可以想象一个女人用这项技术产生精子，然后让自己受孕，或者一个男人通过代孕母亲实现这个目标，也就是说，一个人可以与自己生小孩。[注]现在再来考虑这个问题的话，虽然很多人可能会对同性情侣能生育感到高兴，但我相信对于最后这种情况表示反对的人将会多得多。不仅是因为这种“终极乱伦”的情况会提出很多伦理问题，[注]还因为从健康角度来看，这种极端形式的近亲繁殖也是极不适宜的。然而，思考最后这一种情况甚至其他情况还是很重要的，因为它们代表干细胞技术的发展可能会给未来带来的一些困境。

新优生学

用干细胞技术产生人工精子和卵细胞的方法在不育症的治疗方面有着令人激动的前景，但似乎还有一些高度争议性的问题。因此，等到它能作为一种安全的方法被考虑用于不育症治疗，很可能还需要一段时间，而人类胚胎的基因组编辑是否能用于临床治疗则是一个我们现在就需要考虑的问题。因为就像我们在第四章中讲到的，中国的科学家已经用CRISPR/CAS9技术改正了一个人类胚胎中的基因缺陷——虽然是一个永远不会发育成人的胚胎，这表明我们的研究朝这个方向前进得有多快。这条新闻也产生了狂风暴雨般的争议。一些研究者所论证的“应该禁止此类研究”的看法没有得到科学家的一致认同。比如，英国首要生物医学研究资助机构韦尔科姆基金会的高级政策顾问凯瑟琳·利特勒（Katherine Littler）最近曾说：“我们认为，研究人类细胞，特别是生殖细胞在临床应用中的问题很重要……让我们来进行一些深入的辩论吧，以暂停研究作为起点是错误的。”[注]约翰·霍普金斯大学伯曼生物伦理学研究所的德布拉·马修斯（Debra Mathews）认为：“虽然对于人类生殖细胞的遗传修饰产生了争议和深刻的道德异议，但我们需要的，恰恰是不要停止讨论、辩论和研究。”[注]

这场辩论中将会讨论基因组编辑技术可以如何被用来研究人类胚胎发育的机制。“我们对于早期发育的大部分知识都来自研究小鼠胚胎，但现在变得越发清楚的是，人类胚胎中的基因活动，甚至一些细胞类型，都与小鼠的大不相同，”弗朗西斯·克里克研究所的罗宾·洛弗尔–巴奇（Robin Lovell–Badge）说，“基因组编辑技术可以用来研究细胞的类型是如何在早

期胚胎中被确定的，其中有哪些基因参与，它们的重要性如何。”[注]然而，其他科学家担心这些研究会为未来把基因组编辑人类胚胎用于治疗打下基础。但必须要说的是，现在还没有完全让人信服的、出于治疗目的而修改人类胚胎的理由，因为我们已经可以分析那些可能有遗传病的人类胚胎，并区分出其中哪些胚胎不带有导致该病的遗传缺陷。[注]

这种方法要在试管婴儿的胚胎还是一个小细胞球时取出一个细胞，对此细胞进行DNA分析。如果发现某个胚胎不带有遗传缺陷，就可以把它植入母体子宫内。这种方法现在已经被用来选择不带有以下几种基因缺陷的胚胎：导致囊性纤维化的CFTR基因缺陷、导致亨廷顿病（一种发病较早的痴呆）的亨廷顿蛋白基因缺陷、[注]与乳腺癌和卵巢癌有关的乳腺癌基因缺陷。[注]虽然这种方法会破坏所分析的细胞，但胚胎可以自己弥补这个细胞的缺失，所发育而成的人是正常的。因此，就像我们在第四章看到的，爱德华·兰菲尔反对人类胚胎的基因组编辑，认为把这种技术作为一种生殖细胞疗法并没有令人信服的理由。“你可以做，”他说，“但这样做真的不是出于医学上的原因。”[注]然而，支持把人类胚胎的基因组编辑用于治疗的人提出，现在越来越多的疾病被发现与大量基因缺陷有关。[注]选择出多个基因都没有缺陷的胚胎很难，但用基因组编辑技术改正它们则是可行的。基因组编辑的方法有它自己的问题，因为需要改正的基因越多，修改不完全的概率就越大，而且在基因组其他区域造成脱靶效应的概率也越大。

即使人类生殖细胞的基因组编辑能够合法化，试管婴儿科室的医生也不太可能会冒险进行临床上的人类胚胎编辑，除非他们完全确信这种方法不会产生不完全修改或者其他负面影响。然而，就像我们在第七章中讨论到的，一个可能进行生殖细胞基因组编辑的领域是改正与男性不育有关的基因缺陷。很多类型的不育症患者可以自己产生精子，但精子不能游动或不能与卵细胞结合或融合，这些类型的不育症现在可以用一种叫作卵胞浆内单精子注射的技术治疗。这种技术是把精子通过一根玻璃针注入卵细胞内，[注]使得精子在普通试管婴儿操作中无法使卵细胞受精的男性也有生育的可能。但是，在其他一些种类的不育症中，患者的睾丸根本无法产生精子。[注]

既然现在我们通过基因组分析对导致这种问题的遗传缺陷有了越来越多的了解，那么或许我们也可以用基因组编辑技术来改正它？我们可以在治疗后分析精子的样本来监控基因组编辑的效率，确认没有脱靶效应，然后再决定是否要用改正缺陷后所形成的精子来产生试管婴儿。这种改正不育缺陷的方法也属于对生殖细胞的基因组编辑，但考虑到来自渴望亲生孩子的

不育夫妇的压力，它也许会被看作一种可接受的治疗方式，前提是如果能证明其安全性的话。

智力的根源

对安全性的担忧，只是困扰生殖细胞基因组编辑的反对者的问题之一。爱德华·兰菲尔说："人们都说'我们不想让出生的小孩有这个病，有那个病'，但这完全是个假命题，是一种滑坡谬误，会让我们离更加不可接受的用途越来越近。"[注]人们主要担心的一个问题是，用这种方法来治疗疾病最终会导致"定制婴儿"的结局——产生因遗传改造而生来就有美貌、高智商，或者在运动方面、音乐方面有杰出天赋的人。这样的担忧深植于很多科学家的心中。埃里克·兰德最近警告说："距离我们首次阅读人类基因组只过了大约10年，我们在开始重写它之前要万分谨慎。"[注]2015年11月，在华盛顿举行的一场讨论基因组编辑技术的科技和伦理的国际会议上，超过150名生物学家向会议提交了一份声明，号召在世界范围内禁止对胚胎的基因编辑，称这种做法会"无可挽回地改变人类物种"。[注]不但如此，人们担忧这种只有富人才能用得起的技术会产生一个把不平等和歧视"刻到人类基因组里"的世界。[注]

但是，在我们沉迷于"基因组编辑技术可以被用来产生能力增强的人"这种想法以前，应该先考虑一下环境因素和遗传因素之间，以及基因相互之间的相互作用的复杂性，因为这些都是塑造一个人的要素。就像我们在第七章中看到的，如果说我们能从研究人类基因组和常见病的易感性关联中得出一个核心结论的话，那就是这种关联比我们以前所想的要复杂得多，而很多其他的人类性状被证明也是如此。

就拿智力来说吧。对同卵双胞胎和异卵双胞胎的智商的比较，支持了"智力有很强的遗传基础"的观点，但这些研究有一段起伏的历史：在20世纪中叶，对这方面发现贡献最多的伦敦大学学院的西里尔·伯特（Cyril Burt），而他去世后，却被发现是一个编造数据甚至编造研究助理的骗子。[注]而且，一些对于在出生后分开的同卵双胞胎的研究是有问题的。因为共同成长的同卵双胞胎经历了同样的环境，亲戚、朋友和熟人对待他们的方式也比异卵双胞胎更相近，所以研究出生后分开的同卵双胞胎才更有价值。由于显而易见的原因，找到在出生时就分开的同卵双胞胎很困难，而那些能让研究者联系到的同卵双胞胎本身就是被选择过的。[注]而且，无论是对共同成长还是分开成长的双胞胎的研究，作为研究对象的双胞胎几乎没有来自极其不同的背景的。一些据称在出生时就分开的同卵双胞胎，通常还会有一些联系，比如有一对儿双胞胎虽然分开，但还是在同

一个村子居住。注

尽管如此，这些研究得到的积极结果鼓励了人们去寻找与智商等智力指标有关的基因组区域。不幸的是，最近《行为遗传学》（*Behavior Genetics*）上的一篇文章对此类研究的总结是："过去10年中，发表的很多结果现在看起来很可能是错的，或者是有误导性的，并没有真正贡献什么新的知识。"注一些批评者认为，出现这种不一致的结果的原因是"主观臆断和劣质的统计方法"。注然而，在截至目前规模最大的一项研究中，研究者分析了超过10万人，想要引进过去研究中所缺乏的严谨性，但也没能得出明确的结论。这项研究由纽约州伊萨卡的康奈尔大学的丹尼尔·本杰明（Daniel Benjamin）领导，他们发现了与受教育程度和高智商有关的三个基因变体。然而，根据《自然》杂志刊登文章的说法，这些变体的影响"小得气人"，每一个都是"有它的人比没有它的人大概多上了一个月的学"。注

"天赋"还是"人赋"

这些消极的结果对于想要用基因组编辑技术来创造下一个爱因斯坦的人来说并不是个好兆头。至于创造像莫扎特一样的艺术天才，由冰岛雷克雅未克市的基因解码生物技术公司的首席执行官卡里·斯特凡松（Kári Stefánsson）所领导的一项研究对此提出了一些潜在的问题。这项研究发现，与双相情感障碍和精神分裂症风险有关的遗传差异更经常在作家、画家和音乐家中出现。"我觉得，这些结果支持'天才都是疯子'这个古老的观念，"斯特凡松说，"创造力给我们带来了莫扎特、巴赫、凡·高，是对社会非常重要的一种品质，但也会给一个人带来风险。有1%的人要为此付出代价。"注事实上，亚特兰大的埃默里大学的遗传学家戴维·卡特勒（David Cutler）认为，这项研究所发现的能增加精神病风险的遗传因素只能解释人群中大约0.25%艺术能力的差异。他说："如果你能遇见最没有艺术天赋的人和一个真正艺术家的距离是一公里，这些遗传因素加在一起只能解释其中的2.5米。"注然而，这项发现暗示着如果我们想要通过篡改人类基因组来创造伟大的艺术家，可能会产生与预期相反的结果。

莫扎特在青春期前就能创作奏鸣曲、交响曲和歌剧，在他其后短暂的生命中也创作了诸多伟大的作品，这种能力意味着他有极强的天赋。然而，我们不应该忽略环境在创造这位史上最伟大的音乐天才中的重要作用。莫扎特不仅在年少时就受到了父亲的高强度训练（他的父亲是一位作曲家、小提琴家和一本受欢迎的小提琴演奏教科书的作者），他在后期也受到了启

蒙运动的强烈影响。注 在这场18世纪的运动中，科学和艺术被推崇为一种个人表达和挑战独裁统治的方式。可能是受到了这种思想的激励，莫扎特与他的雇主——萨尔茨堡的大主教决裂了，转而追求一种自由音乐家的生涯，这种职业在那时几乎是闻所未闻的。这是一种不安定的生活，也是莫扎特35岁悲剧性早逝的因素之一，但这让他能够独立地生活，创造出这些杰作。注 事实上，启蒙运动对莫扎特的影响不只是给予他实现艺术追求的机会，其中个人主义的思想也影响了他的音乐。比如，莫扎特作为共济会成员的经历——在那时，共济会是激进思想家的社团，引导他写出了歌剧《魔笛》（*The Magic Flute*），一部隐晦表达启蒙运动理想的作品。注

当然，只关注社会影响和假设生物学因素本身就可以解释莫扎特的创造力，同样是错误的，就像一位显赫的科学家曾对我说，我们“很快就会知道使莫扎特成为音乐天才的基因了”，显然也是欠妥的。莫扎特独特的音乐才能很可能是天分和一系列非常特定情境共同造就的。所以，尝试用基因组编辑技术来产生下一个莫扎特，取得成功的可能性非常小。特别是对于这位天才来说，挖出他的遗骸并分析基因组是不可能的事情，因为莫扎特临死前不稳定的经济状况，使他的遗骸被埋在维也纳的圣马克斯公墓的一个不知名的地点。注

先天和后天

那么，我们能否通过操纵人类基因组来创造出伟大的运动员呢？跑步可能是最基础的运动能力了，而ACTN3（α–辅肌动蛋白3）基因被认为与跑步能力有关。注 ACTN3在“快肌纤维”中表达，这种纤维负责快速、有力的肌肉收缩。ACTN3的蛋白序列中的第577位氨基酸是可变的，因此这个基因在人群中有“R”变体（代表这一位的氨基酸是精氨酸）和“X”变体（代表这一位上是所谓的“终止密码子”，提前终止了ACTN3的蛋白质序列）。一些研究表明，优秀的短跑运动员一般有两个拷贝的R变体，而马拉松运动员则更有可能有两个拷贝的、较短的X变体。不过，不同的研究结果也随着研究对象是非洲人还是欧洲人而有所不同，而即使是在发现了这两个变体分别与短跑和耐力跑有正相关关系的研究中，ACTN3对竞技体育而言，也只有中等程度的贡献。注 与运动能力相关的基因还有调节肌肉生长的PPARδ（过氧化物酶体增殖剂激活受体δ），修复和增长肌肉的IGF–1（胰岛素样生长因子1）和调节促红细胞生成素的一些基因，而促红细胞生成素是一种控制红细胞产生的激素，能够提高血液中的氧气含量。注 所以，创造一个像尤赛恩·博尔特这样的超级短跑运动员不太可能是微调一个

基因那么简单。

对于团队运动而言，遗传因素的作用就更复杂了。过于关注遗传因素，会使我们忽视环境在造就一个伟大运动员中的重要作用。有两个例子可以向我们表明先天和后天的影响是如何交织在一起的。C罗——克里斯蒂亚诺·罗纳尔多（Cristiano Ronaldo）经常被奉为“地球上最伟大的射手”。最近有发现表明，他的脚踝处有一根额外的骨头，有人说这是他能射出旋转球、骗过守门员的因素之一。[注]然而，只关注这种生理特征的做法低估了C罗的成功中另外一个关键因素——在追求梦想的过程中洒下的“鲜血、汗水和眼泪”。曾为曼彻斯特联足球俱乐部效力的体能教练迈克·克莱格（Mike Clegg）记得，在18岁刚加入俱乐部的C罗“有一种天生的禀赋”，但他也记得“C罗用几千个、再用几千个小时的努力训练，把自己变成了完美的球员”。[注]

如果说还有什么人是比C罗更伟大的足球运动员，那就是里奥·梅西（Lionel Messi）了。然而，梅西先天的生理缺陷本来有可能使任何以足球为生的希望消散无踪——他有生长激素异常，如果不加治疗，成年后他的身高可能不会超过一米四。[注]但在阿根廷长大时，梅西发现了补偿他的身高缺陷的方法：虽然难以靠身体对抗冲过对方的防线，但他学会了如何灵巧地过人，成为过人技巧方面的大师。巴塞罗那足球俱乐部技术总监卡洛斯·雷克萨奇（Carles Rexach）发现了他的潜力，为梅西负担他的生长激素治疗，他才得以长到了一米六八，结果一名金球奖球员就此诞生了——这是授予每年度全世界最优秀的足球运动员的奖项。[注]现在看来，梅西显然有强大的耐力和速度的天赋，这可能是由特定的遗传品质决定的。但是，本可能是运动生涯短板的先天缺陷，却让他获得了至关重要的个人特色，这表明一个人的经历往往是曲折复杂的。而且，很难想象，会有父母选择用基因组编辑技术来赋予孩子生长激素的缺陷，让孩子在与这项缺陷斗争之后，成为一名世界级球员。

天才需要先天和后天的共同作用，这一点不仅限于体育运动方面。比如，谁能想到一个老师眼中的差生、曾说“学校开除了我，我也开除了学校”的年轻人，会变成史上最伟大的科学家之一呢？然而，这就是阿尔伯特·爱因斯坦的经历。[注]年轻的查尔斯·达尔文被父亲批评说“只关心射击、狗和抓老鼠”，是“他自己和家族的耻辱”。[注]事实上，我们在事后看来，这两位科学家即使在年轻时也表现出一些可能会在后来有助于他们做出伟大发现的品质。年轻的达尔文对于记录他捕到的动物有着近乎痴迷的兴趣。后来，他每晚都与妻子玩双陆棋，并且认真记录结果。他曾对朋友说：“和我妻子对战的记录……是这样的：她，这个可怜的孩子，只赢过2 490

次，而我赢了2 795次，哈哈。”然而，他这种对细节的执念后来被证明对他从自然界搜集例子、支持他自然选择的演化论非常重要。爱因斯坦虽然没有得到他老师的认可，但他在16岁时就写了一篇关于物理世界的论文，从中可以看到他后来提出的相对论的影子。

如果达尔文错过了“小猎犬号”环游世界的旅行（其实他差点儿就错过了，因为他当时只是陪伴“小猎犬号”船长罗伯特·菲茨罗伊的第二人选），他还会提出这一革命性的理论吗？如果爱因斯坦成功申请到了大学的教职，他还会有如此惊人的发现吗？正是申请教职的失败，使他接受了瑞士专利局的工作，而专利局清闲的工作状态为爱因斯坦提供了一个“俗世的修道院”，让他有时间和空间来发展他的理论，这可能是充满压力的学术职业无法给予的。

关于监管

我希望，我们讲到的这些生物学与生活经历关联的复杂性，加上脱靶效应的潜在风险，应该已经说服了任何想要创造定制婴儿的人，因为这样做的确不是个好主意。即使是试管婴儿的操作也不是存在于社会真空中的。在英国，所有对于人类胚胎的操作，无论是出于研究目的还是临床目的，都需要来自人类生育和胚胎学管理局的执照。2015年11月，人类生育和胚胎学管理局接到了第一份对人类胚胎进行基因组编辑的申请，是由伦敦的弗朗西斯·克里克研究所的凯茜·尼亚坎（Kathy Niakan）提交的。她强调说，她的目标不是为了改正与疾病有关的基因缺陷，而是为了更好地理解正常人类胚胎发育的分子机制。尼亚坎会用CRISPR/CAS9敲除或者操控一些基因，看看这样做对胚胎发育有什么影响。“我们得到的知识将会对理解健康的人类胚胎如何发育非常重要，并且帮助我们理解流产的原因，”她说，“这不是一个（通向定制婴儿的）滑坡，因为英国在这方面有非常严格的监管。”该研究所干细胞生物学学科的领军人物罗宾·洛弗尔–巴奇也表示同意：“我们显然可以用这些技术做很多有趣的、重要的研究，它们与临床应用没有任何关系。”

相比于英国的情况，在美国申请公共资金用于人类胚胎研究要更加困难。我们在第八章看到，在乔治·布什任美国总统期间，没有任何来自联邦政府的基金可以资助人类干细胞研究，这种管制在巴拉克·奥巴马上任后放松了一些。然而，美国政府在人类胚胎研究方面的立场总体上趋于保守，最近美国国立卫生院发表的“不会资助任何对人类胚胎的基因组编辑研究”的声明就证明了这一点。美国国立卫生院主管弗朗西斯·科林斯

（Francis Collins）在论述该禁令时说，对胚胎的基因组编辑“几乎被普遍认为是一条不应该跨越的界线”。[注]但是，在美国存在一种奇特的现象：虽然对于人类胚胎研究的公共资助起起落落，但私人资金对此类研究的资助维持在很高的水平。[注]讽刺的是，因为美国没有像英国人类生育和胚胎学管理局一样监管人类胚胎研究的机构，只要它是私人资金资助的，就等同于没有任何对此类研究的法律限制，甚至对于临床应用也没有。这就提出了一个问题：美国等国家是否应该考虑建立像英国人类生育和胚胎学管理局一样的机构，允许进行有价值的人类胚胎研究，但禁止不合伦理的研究方式和试图将其用于临床应用的尝试？

如果有哪位科学家现在就想尝试用于治疗目的的人类胚胎基因组编辑，那他可真是勇敢，或者说莽撞，因为出错是可能性就摆在那里。不过，用这项技术操控其他物种所受到的压力可能要小得多。就像我们在第五章和第六章观察到的，此类应用将有可能向两个主要方向发展：首先，建立人类健康和疾病的转基因动物模型；其次，创造有商业价值的农用动植物新品种。从好的一面看，基因组编辑技术让我们有可能大幅扩展这两个领域能创造出的生物范围，也极大地提高了基因组修改的精确度，对医学和农业都会有极其有益的影响。但是，这项策略也有可能产生一些负面影响，我们现在应该对此进行考虑。

安全性问题

让我们来考虑一下，比如，玛格丽特·阿特伍德在《羚羊与秧鸡》里提出的一些可能性。在小说中提到的贫富差距悬殊的世界里，富人居住在有门禁的社区里，原因之一就是被生物恐怖分子释放到外界的遗传改造过的病毒所构成的威胁。[注]更复杂的是，这些病毒中的大多数似乎都是在控制这个世界的巨型生物科技公司的实验室中产生的，代表着这些公司中受到排挤的科学家的一种反叛。那场灾难性的反叛是由天才科学家秧鸡完成的，他在升到一家公司的掌权位置之后，就开始创造一种超级致命的病毒，最终抹去了人类文明。这里提出的问题是，我们是否应该担心新型遗传科技被用来创造这种生物恐怖主义的试剂。

当然，害怕生物武器被恐怖分子所利用是很多人心中的担忧。威尔·希尔顿（Wil Hylton）最近在《纽约时报》（*New York Times*）上的一篇题为《我们对于生物恐怖主义有多少准备》（*How Ready Are We for Bioterrorism*）的文章中写道：“生物袭击的恐惧几乎没有一个人能想象出来……和原子弹一样，生物武器的威胁带来的恐惧是巨大的——皮肤因天花的脓包而灼痛，眼睛因炭疽损伤而发黑，身体因黑死病而腐烂……就像

进入了幻想或噩梦的领域。”[注]这是我们害怕的事情，那现实情况又是如何呢？既然现在我们可以以前所未有的精准度操控包括有害细菌在内的生物基因组，那么生物武器在当下又代表多大的威胁呢？

事实上，生物武器不像我们想象得那样现代。赫梯人就曾把患有瘟疫的患者送到敌人的军营中，而古希腊的历史学家希罗多德在公元前5世纪描述了弓箭手会射出沾有动物粪便的箭，来感染中箭人的伤口。[注]1763年，英国在与法国以及它的美洲原住民盟军作战、争夺现在是加拿大的土地时，北美英军总司令杰弗里·阿默斯特爵士（Sir Jeffrey Amherst）给亨利·布凯（Henry Bouquet）上校写信说：“能不能不经意地把天花送到这些不满的印第安部落中呢？”[注]而上校回答道：“我会试着通过一些可能会落到他们手中的毯子来感染这些（美国原住民部落），并且要小心自己不要被传染到。”[注]天花使原住民元气大伤，因为他们从未接触过这种疫病，没有对它的免疫力。在“二战”期间，英国和美国的科学家曾经研究用天花作为生物武器的可能性，但因为当时已经研发出了疫苗，他们觉得它可能不会很有效。[注]1989年，弗拉基米尔·帕谢奇尼克（Vladimir Pasechnik），一位叛逃到英国的苏联科学家，称苏联的Biopreparat制药公司是一项大规模生物武器计划的幌子，而另外一名叛逃者肯·阿利别克（Ken Alibek）说，这项计划的目标之一是创造更致命的天花病毒，让现有的疫苗失效。[注]

虽然我们惧怕生物武器，甚至惧怕个人和政府开发或使用生物武器的意愿，但总的来说它在历史上还不曾成为一种特别有效的武器。因为虽然生物武器的使用会触碰到埋藏在人类演化历史中对于被其他生物感染的恐惧，但与尝试用生物试剂感染敌军相比，射击或者爆炸仍是更有效的杀伤方式。而且，我们已经有很多疫苗和药物来对抗已知的病菌。但是，如果基因组编辑技术让人们能够创造出已知病原体的新的、超级致命的形式，甚至发明全新的病菌，情况会不会发生变化呢？

首先我们要记住，生物恐怖分子会发现与地球上现有的自然病毒竞争是很难的事情。[注]就拿HIV来说，它会在人体内休眠数年，所以没有任何症状的被感染者就会正常地生活，并在这个过程中把它传播给别人。[注]然后当HIV最终现身的时候，它恰巧会抑制能够帮助人体抵抗病毒感染的免疫系统。再来看看埃博拉的例子，它会导致受感染者体内多处重度出血，使人体释放出具有高度感染性的血液，把病毒传播给任何接触到这种血液的人。[注]

一名高超的、敬业的生物恐怖分子可能仍然会尝试超越自然。比如，如果有一种病毒能像埃博拉一样引起大范围出血，又能像流感一样通过咳嗽和打喷嚏传播，那将会是非常致命的。虽然我们可以在想象中把这些特征组合在一起，但实际创造出这样的组合非常困难，甚至是不可能的，因为病毒已经经历了几百万年的演化，才能感染一个非常特定的身体部位，并以一种非常精准的方式在人与人之间传播。[注]在实际操作中，创造出一种具有流感和埃博拉组合特征的病毒，可能不比创造一只能飞的猪容易多少。另一方面，我们应该回忆一下第四章提过的一项研究，纽约的纪念斯隆–凯特琳癌症中心的安德烈亚·文图拉研究组用CRISPR/CAS9改造了一种呼吸系统的病毒，它可以在小鼠中导致肺癌。斯坦福大学的戴维·雷尔曼认为，文图拉的研究组“最后创造出的，在我看来，是一种非常危险的病毒，而且他们也让别人看到了可以如何创造类似的危险病毒”。[注]

恐怖分子难以用基因组编辑技术创造出致命的超级病毒的另外一个原因，是完成这项实验所需的大量专业技能、设备和资金。虽然我们说过CRISPR/CAS9这样的技术比以前的技术操作起来容易得多，尤其是我们在第九章中提到的，像生物黑客乔赛亚·蔡纳这样的人正在努力让它以相对低廉的价格对所有人开放，使这项技术“民主化”，但我们也不能夸大这一点。如果想用基因组编辑技术改造一种致命的病毒，恐怖分子不仅需要接触到分子生物学试剂和仪器，专业化的隔离设备也是必要的，因为这样使得病毒不会对它的创造者构成比对目标人群还高的风险。[注]

可能就是出于这个原因，玛格丽特·阿特伍德特意没有把她小说中的生物恐怖分子放在未来社会的边缘，而是设定为生物科技公司内部工作人员中的异类。但是，这种可能性现实吗？在今天学术性或商业性的生物医学实验室里，使用潜在的病原体工作一般会受到严密的监控，这是我们在第二章中提到的阿西洛马会议后建立的安全准则的一部分。所以，如果某个人真的想要在这种实验室中开发生物武器，他们必须想办法逃脱这种严格的监督。

不过，有一个事件证明了风险可能存在于我们最意想不到的地方。在“9·11”事件过了一个月的时候，2001年10月，一些寄达美国含有少量炭疽粉末的信件导致5人死亡，17人病重，对这个已经有兵临城下之感的国家产生了巨大影响。其中一封有污染的信件是寄给美国参议院多数党领袖，民主党的汤姆·达施勒（Tom Daschle）的，上面写道：“我们有炭疽病。你们现在就得死。你们害怕吗？美国该死。”[注]谁来对这场暴行负责呢？矛头迅速指向了伊拉克。美国中央情报局前局长詹姆斯·伍尔西（James Woolsey Jr.）称，伊拉克是“最有可能”支持针对美国进行炭疽袭击的国家。“萨达姆对于在海湾战争中受到羞辱的报复心理正日益加

深。”他说。注果然，这场袭击被美国用来当作第二次海湾战争的依据。美国国务卿科林·鲍威尔在联合国安理会上阐述入侵伊拉克的理由时，他举起一管相当于一茶匙炭疽粉末量的白色粉末称，伊拉克“可能已经生产了2.5万升”这种致命试剂。注

然而几年后，美国联邦调查局最终指认的炭疽信件的责任人与伊拉克并无关联。他是布鲁斯·艾文斯（Bruce Ivins），马里兰州戴翠克堡政府陆军生物防御实验室的一名心怀不满的科学家，于2008年在审判前自杀。注这个案件表明了不加批判地相信战争宣传口径的危险性，但也对在以国防为名的秘密军方实验室中进行的工作提出了疑问，比如此类工作是否也应该服从在阿西洛马会议上所建立的准则。它提出的更深层次的问题是，不管是哪个行业和领域，使用转基因生物的工作是否需要有透明度。如果我们想要阻止潜在的致命病原体落入错误的人手中，并且防范政府滥用它的可能性，透明度一定是很重要的。随着基因组编辑革命的进展，这些防范措施还可能会变得越来越重要。

器官猪和其他怪物

讲过了改造的病毒和细菌，那么我们是否应该对基因组编辑技术可能会被用来产生新的、具有潜在危险性的、更大的生物感到担忧呢？在《羚羊与秧鸡》中，吉米必须居住的世界中最大的危险可能就是大量怪异动物的存在，最凶恶的是器官猪。在之前的社会中，“器官猪项目的目的，是在基因敲除的转基因宿主猪中培植各种安全可靠的人体组织器官。这些器官很容易移植并可避免排异反应，但也能抵御细菌和病毒的乘虚而入”。注然而，这些正在人类文明的废墟中横冲直撞的狂野的器官猪，似乎获得了某种像人一样的智力，因此它们现在正在猎捕吉米。故事中其他的人造生物，比如蛇鼠——蛇和大鼠的杂交，和发光的绿色兔子，也迎合了这个社会中肆无忌惮地改造一切生物的总体趋势。从吉米的一段回忆中我们知道，在生物科技公司中，“那时他们干了许多胡闹的事。创造动物真好玩儿，那些家伙说，让你有了上帝的感觉”。注

回到真实世界，我们现在应该问一问，用基因组编辑技术修改动物的做法可以进行到什么程度，无论是用于医学研究，还是真的作为更换器官的来源。这里，如果科学家能够避免使用“人源化猪”这样的术语来指代遗传改造过的、用于提供移植器官的动物的话，可能会有帮助，因为这些转基因猪其实只是被改变了一些免疫反应中的蛋白质而已，并不是阿特伍德想象中凶恶的人造怪物。注事实上，就像我们在第五章中看到的，我们对猪进行基因组编辑还有其他合理的原因，比如用于对心脏功能和疾病的研

究。而且，因为我们已经在养殖用于食用的猪了，这样的研究并不会给大众带来很多问题。

不过，2016年1月的一条关于“美国研究者已经创造出体内带有活人类细胞的猪和羊”的新闻，向我们表明科幻作品变成现实的速度能有多快。[注]2015年11月，索尔克研究所的胡安·卡洛斯·伊斯皮苏亚·贝尔蒙特（Juan Carlos Izpisua Belmonte）在美国国立卫生研究院马里兰院区做报告时，展示了一批含有人类细胞的猪胚胎。另一个来自明尼苏达大学的团队提供62天大的猪胎儿的照片，研究者在胚胎阶段把人类细胞引入它体内，修复了它先天的眼部缺陷。这些研究，先用基因组编辑技术修改猪或羊的胚胎，让它们不能形成某种组织，再向其中加入人类干细胞，希望干细胞能够承担起形成缺失器官的任务，这样得到的器官就可以用于移植手术。“我们可以做出没有心脏的动物，我们也已经设计出了没有骨骼肌和血管的猪。”领导这项研究的丹尼尔·加里（Daniel Garry）说。[注]虽然这些猪不能自己发育到成年，但如果把正常猪胚胎的几个细胞导入它们体内，它们也是可以的。

美国军方也会资助一些生物医学研究，加里最近就得到了140万美元的拨款，来尝试在猪中培植人类心脏。[注]他解释道，此类研究不仅能够提供移植器官的新来源，还会产生关于人类器官形成分子机制的重要的新知识。但是，也有人对此类研究的节奏和方向提出担忧，而美国国立卫生研究院也说在更进一步检阅这种“人兽嵌合体”研究的科学意义和社会意义之前，它不会支持更多此类的研究。[注]“我们并不是已经靠近了莫罗博士岛[注]，但科学发展得很快。”美国国立卫生研究院的伦理学家戴维·雷斯尼克（David Resnik）在11月的那场会议上说：“一只高智商的小鼠被关在实验室的某处，尖叫着‘放我出去’的可怕场景，会让人感到非常不安。”[注]

多管猴事

还有一个会在未来有很大潜力，但也提出很多伦理问题的领域，就是用基因组编辑技术来操控灵长类的基因组。现在，只有一小部分的医学研究是使用灵长类的。2013年，英国有82%的研究使用鼠类，而只有0.05%的研究使用灵长类的，[注]然而，动物权利保护者高举的牌子上却常有猴子的照片，因为它比小鼠和大鼠的照片更能激起大众的共鸣。如果只考虑经费原因的话，灵长类研究很可能会永远都只占所有研究的一小部分，但我们最新发现，这种精确修改灵长类基因组的能力，可能会使它们得到更多的使用。我们在第五章看到，尽管我们普遍使用鼠类作为人脑功能和疾病的

模型，但人脑和鼠脑在大小和结构上都有根本的区别，也就意味着我们从鼠类研究中能学到的知识是有限的。

比如，对于自闭症、精神分裂症、双相情感障碍这些与社会和语言关系密切的、复杂的人类疾病，我们从鼠类研究中能真的了解到多少呢？从事此类研究的人会说，虽然他们不能在鼠类中重现这些人类疾病的复杂性，但他们可以发现一些细胞机制，从而揭示一些关于这些精神疾病背后病因的重要认识。然而，灵长类物种的大脑以及它们与外部世界相互作用的方式都与我们相近得多，如果我们能用它们建立更复杂的疾病模型，在其中探索基因表达改变的作用，无疑会学到很多东西。如果这类研究变得更加普遍，我们当然需要考虑它们可能会提出的伦理问题。

有一种研究策略是把人类中发现的与精神疾病有关的遗传差异引入猴子。我们已经提到，现在有大量不同的基因组区域被认为与这些疾病有关。考虑到这种复杂性，我们也许应该把重点放在与更极端的精神疾病有关的基因上，就像我们在“心灵的疾病”一节中提到的抑郁症的例子，这种方法可能会帮助我们找到疾病更特定的遗传因素。但是，如果我们的遗传修改产生了一只带有自闭症、抑郁症或精神分裂症特征的猴子，我们必须考虑，这种在与我们人类很相似的动物中创造一种严重心理疾病的做法在伦理上是否是可接受的。

这里，有几点值得一谈。首先，人类精神疾病的一个关键特点是，它会导致社会关系中的错位。法国哲学家米歇尔·福柯，以及加利福尼亚大学圣地亚哥分校的社会学家安德鲁·斯卡尔（Andrew Scull）都曾论述道，虽然人们在前工业社会就认识到了心理疾病的存在，但它在那时并没有被认为是负面的，患者被视为处于正常人类行为的范围之内，或者还要更加正面，被视为幻想家。福柯在“大禁闭”观点中提出，心理疾病在工业革命时期开始被当作一种病痛的，在当时兴起的组织严格的工人团体中，任何偏离正常的行为都会被视为对社会秩序的威胁。

精神疾病在实验室的灵长类模型中的影响可能是非常微妙的。它可能会给研究者在灵长类中评估这种微小的变化带来麻烦，但也意味着这种疾病的影响可能是相对良性的。但是，如果这种遗传改变导致了灵长类的精神痛苦呢？我们需要思考，如何缓解这种痛苦，同时还能允许我们获得有助于理解和治疗人类疾病的宝贵信息。

语言问题

另外一种研究人脑功能的方式是通过遗传工程来培育思维过程与人更相似的灵长类动物。考虑到伦理方面的后果，现在并没有科学家提出要使用这种方法，这也不令人奇怪。但因为它是研究人类意识的生物学基础的一种显而易见的方式，[注]我们至少要在原理上对它进行考虑。在第五章，我们看到了叉头框蛋白2基因是如何被认定为一个可能对于人类的语言能力很关键的基因的。[注]但是，虽然把人类的叉头框蛋白2基因引入小鼠后产生了一些有趣的行为改变，比如叫得更加频繁和在迷宫中找路的本领变强，但因为人和小鼠有着很大的区别，我们如何解读这些改变对于理解人类大脑功能的意义，是受到限制的。[注]

所以，如果能把人类叉头框蛋白2基因引入猴子，并评估它对学习记忆等认知功能的影响，可能会很有价值。更有意思的实验可能是，把叉头框蛋白2引入黑猩猩，黑猩猩是与人类亲缘关系最近的物种，而且已经有把抽象符号与实物或动作联系起来的能力。事实上，20世纪70年代的研究中发现一些黑猩猩具有学习符号的能力，曾被用来论述黑猩猩可以像人一样学习复杂的语言。[注]与这种说法相一致的是，一些黑猩猩，比如宁姆·猩斯基（Nim Chimpsky，该名字来自著名的语言学家诺姆·乔姆斯基），可以被教会100多个符号，甚至曾有说法称它们能造出原始的句子。[注]

最近对这些研究的重新审视表明，即使是从小就接受密集训练的黑猩猩，也从来没有超越过把符号和实物简单地联系在一起这个阶段，虽然它们确实有一点儿把物体和行为堆在一起的能力，但这离人类能形成复杂且有语法逻辑的句子的能力比起来差远了。[注]但引入人类的叉头框蛋白2基因，或其他被认为与叉头框蛋白2有功能上联系的基因，对黑猩猩的语言能力会有什么样的影响呢？[注]这些研究可能对于在动物模型中发现人类语言的功能性基础非常重要，也会带来关于语言障碍和以社交障碍为特征的自闭症和精神分裂症等心理疾病的新见解。[注]然而，它们也会带来一些严肃的伦理问题。

比如，如果我们对黑猩猩的遗传修改增强了它的语言能力，会不会创造出一只有自我意识的黑猩猩呢？如果会的话，这可能会提出各种各样关于对圈养状态的动物会有什么影响的问题。当然，人们也可能会害怕这种改变会导致《人猿星球》的情节，在这部作品中，获得了自我意识的会说话的人猿统治了世界。在2011年的电影《猩球崛起》（*Rise of the Planet of Apes*）中，猿类通过一种遗传改造过的病毒获得了意识和语言能力，这种病毒被证明对人类是致命的，它消灭了大多数人类，同时也消灭了人类阻止猿类夺权的机会。[注]虽然很难想象单一一种病毒能有这么大的威力，

但基因组编辑技术，加上对人类语言遗传基础更深入的了解，意味着创造出能够通过手语（如果想要黑猩猩讲话，还要用遗传工程产生声带）对话的、有自我意识的黑猩猩并不像我们以前想的那样遥不可及。

要确保我们不会陷入既关乎动物福利，又关乎人类安全的伦理困境，一个简单的方法是严格限制对猴子或猿类的遗传修饰类型。然而，如果最后证明，理解我们的脑功能和心理疾病的遗传基础一定需要复杂的灵长类模型来模拟人脑正常或异常的功能，那么我们在未来可能会面临一些艰难的抉择，如果选择继续推进对精神疾病的科学理解和新疗法的开发，就要面对篡改其他灵长类物种基因组所带来的伦理困境。

对食品的担忧

就算经过遗传改造的、有自我意识的人猿有可能出现，也会是在遥远的未来的某个时刻，但基因组编辑技术对食品生产的改变可能会对我们的生活产生更即时的影响。这也可能引发重要的伦理问题，特别是在转基因食品已经具有高度争议性的情况下。事实上，对新食物的抗拒不是一个新现象。18世纪，当彼得大帝把欧洲其他地区早已接受的马铃薯引入俄国时，引发了农民的暴动，因为他们觉得这是为了夺走他们的碳水化合物的传统来源——黑面包。彼得大帝的一名秘密警察曾报告说："他们无知地指控……马铃薯是一种受诅咒的果实，培育它会让上帝拒绝保佑俄国土地肥沃。所以，莫斯科省[注]的农民拒不服从，有的村子的农民甚至毁坏了整片马铃薯田。"[注]

政府发布的对于如何食用这种新植物的指导几乎没有任何帮助。最开始，农民们被告知马铃薯植物的食用部分是植株上的果实，而不是地下的块茎。这种错误的认识可谓根深蒂固，就连叶卡捷琳娜一世也把丈夫彼得大帝送给她的这种"土苹果"的果实端上了桌。[注]对马铃薯的抗拒其实还有一种更深层的逻辑，因为很多农民把这种新植物看作一个进一步削弱他们有限的权利和自治权的阴谋。最后，马铃薯的营养价值还是战胜了一切。讽刺的是，从前抵抗马铃薯的核心地区现在成了俄罗斯的主要马铃薯产地。[注]

对于转基因食品的最近的反对声音，主要聚焦在三大方面：对人体健康的潜在毒性、对环境的危害以及我们在第六章看到的：食品生产进一步被集中在巨型农业公司手中。目前，没有任何可信的证据表明转基因农作物对人体有毒。[注]然而，人们提出的关于基因传播的问题是很重要的，如果抗生素的抗性基因从传统转基因农作物传播到有害细菌中，会创造出有抗

生素抗性的病菌，或者如果抗除草剂的基因被整合到杂草之中，那么不能被除草剂杀死的杂草就会疯长。但是，这种担忧可能很快就会变成历史，因为有了基因组编辑技术以后，创造转基因农作物或动物的过程中就不再需要使用抗生素选择了。而基因组编辑技术的精微特性让我们可以创造出像自然产生的突变一样的遗传改变，比如产生无角奶牛或抗病马铃薯、抗病猪的自然突变，这可能会使转基因食品在消费者眼中变得更友好一些。

又或者并不会，因为在很多人心中，对食用物种的遗传修饰仍然紧密地与“恐怖”“怪异”联系在一起。这样的忧虑已经在《羚羊与秧鸡》中作者所幻想的未来食品生产的图景中浮现。我们在主人公吉米的一段回忆中，看到了巨型农业公司如何为了迎合企业需要，把食物突变成了一种无法辨认的状态。在这个社会中，鸡变成了“鸡肉球”，一种没有头、翅膀、羽毛，只有鸡胸脯的人造怪物，“豆仔汉堡”也代表着对于重度加工的营养价值不明的食品的过度食用。我们也得到了一些暗示，用于器官移植的人源化的器官猪，甚至是在富人居住区的墙外的“杂市”中穷困潦倒的人，都可能进入一些食品里。

在这个幻想的未来中，所有详细的食品标识都被废除了，因此没有任何办法证明这种掺假行为。食品生产也明显完全处在普通农民的掌控之外。比如，“‘乐一杯’植株上的咖啡豆会同时成熟，可以在巨型农庄上种植并用机器收割。这就使得小种植园主纷纷破产，并把他们及其雇工推到了忍饥挨饿的贫困境地。”所有这些都给了我们一种感觉，这个社会中的普通人已经被剥夺了权力，甚至无法控制他们能吃什么、能喝什么、能生产什么。

人民的食物

回到眼前的世界，新遗传科技有多大可能性把我们带到这个噩梦般的食物生产的未来图景中，还是说我们可以期待这项科技在农业中产生更加积极的用途，是一个重要的问题。这里，我们要重点考虑食品生产作为一个整体与社会结构有什么样的关系。在占据全世界大多数地区的资本主义体系内，利润是终极驱动力，驱使人们不断革新、扩大生产。这种体系对食品生产有一定的积极作用，就像最早的工业革命和近期的绿色革命，让食品生产跟上世界人口增长的步伐。不仅是农作物，苏格兰阿伯丁大学退休的细菌学教授休·彭宁顿（Hugh Pennington）曾经讲道：“20世纪50年代之前，很多人患肺结核而死只是因为缺乏营养，而鸡肉和鱼肉等便宜的动物蛋白的广泛供应结束了这种情况。”

虽然集约型农业能够为穷人提供便宜的动物蛋白来源，但从另一个角度来看，我们应该检视这些食品的质量和现有食品生产方式的可持续性。先来考虑质量问题——很明显，人们吃的“垃圾”食品越来越多。这对于未来全球人民的健康有重大影响，联合国最近的一篇报告预测说，截至2025年，全球将约有10万亿人患有肥胖。注所以，虽然现在发达国家中因营养不良和因与其相关的疾病而死的人变少了，但剧烈增长的肥胖症正逐渐对穷人的健康产生同样严重的威胁。虽然这不是集约式农业直接造成的结果，但我们可以说，它是使食品质量与价格同步下降过程中的一个环节。

而且，不仅是饮食习惯带来的健康问题在增加，有证据表明，集中的牲畜饲养方法正在向我们的社会抛出一些问题。为了遏制沙门氏菌等病菌感染，农业中对抗生素大规模的过度使用，已经导致有抗生素耐受性的细菌的传播，对现代医学构成了威胁。最近的一项研究表明，农业中的抗生素使用在世界范围内正在上升，特别是在中国。2010年，中国在农业中使用了15 000吨抗生素，照此趋势，这个数字在2030年以前可能要翻一番。注集约式农业也对动物福利有负面影响，它对于牲畜的生理状况和心理健康都很不利。然后，我们要问的一个重要问题就是，基因组编辑技术会如何加入这个局面中，它的影响是负面的、还是正面的？

能够把基因组编辑技术实际用于任何驯化物种，并且实现过去的遗传工程手段所完全缺乏的精确度，绝对是一件好事。比如，我们在第六章中看到，对于在自然的动植物物种中发现的一些有利特征，比如野生马铃薯的抗晚疫病特性和野生疣猪对非洲猪瘟的良性反应，我们现在可以经济且快速地把与它们有关的遗传差异引入驯化的动植物中了，这样做理论上也应该能够大幅减少对杀菌剂和抗生素的需求。类似地，我们现在也应该可以做出一些提高食品质量的遗传改变，无论是更瘦的猪肉，更甜的草莓，更熟的番茄，还是在油炸后产生更少致癌物质的马铃薯。更根本的是，基因组编辑技术能够同时改变多个基因的能力，让我们看到了向生物中引入大量的但高度精准改变的前景。这可能会让我们能够彻底变革动植物物种，让它们能够耐受正愈演愈烈的全球变暖现象所带来的极端气温、旱涝或海洋中酸碱度和盐度的变化。

然而，基因组编辑技术在农业中的应用也引起了一些忧虑。比如，这项技术可能会把越来越多的权力放到巨型农业公司手中，而这些公司首要考虑的是短期利润的最大化，而不是对人类健康、动物福利和环境的长期影响。然而，基因组编辑技术也可以被看作一项赋予小型生产商力量的技术，并不是只有巨型企业才能使用，这是此前的遗传工程技术做不到的。这一点很重要，因为现在人们越发认识到了可持续生产的需要和本地来源食物的价值，这是我们现有农业和生产方式的不足之处。本地来源之所以被认为很重要，是因为它能够尽可能地减少不必要的食品运输所消耗的能

源，也体现了人们在总体上对于不同的群体有不同的资源、技巧和需求的意识有所增强。[注]

本地食材绝不只是英美等国家的一种时尚，在发展中国家，人们也对本地蔬菜重燃了兴趣。一篇近期报道描述了在肯尼亚内罗毕的一家热门餐馆，“服务生从厨房中跑进跑出，端出一盘盘冒着热气的深绿色的非洲龙葵，明艳的炖苋菜叶，还有黑眼豆叶的炒菜”。[注]这与几年前形成了鲜明对比，当时像羽衣甘蓝这样的欧洲蔬菜才是菜单上的主要蔬菜。根据一些著名的非洲营养学家所说，这些本土的蔬菜不仅好吃，还比外来蔬菜含有更丰富的蛋白质、维生素、铁元素等营养物质，它们对干旱和害虫的抵抗力也更强。肯尼亚尤亚市的乔莫·肯雅塔农业与科技大学的园艺研究者玛丽·阿布库察–奥尼扬戈（Mary Abukutsa–Onyango）评论道：“在非洲，营养不良是个大问题，我们想要让本土蔬菜发挥作用。”[注]

像阿布库察–奥尼扬戈这样的非洲科学家，还有其他发展中国家的科学家，正致力于研究本土蔬菜，从而进一步了解它们对人体健康的益处，并通过选育来增强这些有益特征。那么我们当然要问，基因组编辑技术是否可以被用来改良这些植物，而不是只用于改良为大公司赚钱的经济作物却对给这么多发展中国家的普通人提供粮食无所帮助。同时，这些农作物潜在的遗传学价值也没有逃过发展中国家的科学家的眼睛。哈佛大学的科学技术与全球化项目主持人卡莱斯图·朱马（Calestous Juma）认为，这些本土农作物除了可以被基因组编辑提高，还可能有珍贵的“对其他农作物有用的性状”，[注]可以用基因组编辑技术把它们引入其他作物的话。但是，如果这些行动是为了帮助发展中国家的普通民众，那么他们就需要在开发和使用本土农作物的决策中适当地参与进来，不能只作为大公司眼中的附属品——这些公司对发现有吸引力的遗传特征很热心，却不给当地人留下任何回报。

美学的编辑

说完了吃喝，再来说说玩乐。基因组编辑技术可以被用于纯粹的审美目的。比如说，用来定制宠物怎么样？2015年10月，深圳华大基因研究院的研究者宣布用TALEN基因组编辑技术创造出了一种迷你猪，并将把它们作为宠物出售。[注]这种迷你猪是用一种叫作巴马猪的小型猪品种创造出来的，研究者灭活了它的编码生长激素受体的基因的一个拷贝。迷你猪成年后重约15千克，和中等体型的狗差不多重，而正常的成年猪体重一般有100千克。每一只迷你猪售价约一万元人民币，大概相当于1 000英镑。深圳华大基因研究院繁育这些猪是为了为干细胞实验等研究项目筹集资金。

该研究院动物平台负责人李勇说：“我们计划现在开始接受订单，看看市场的需求有多大。”[注]消费者还可以选择宠物猪的颜色和花纹。

这个项目吓坏了动物权利组织。“我们完全无法接受这个想法，”英国皇家防止虐待动物协会的动物研究部门的负责人彭妮·霍金斯（Penny Hawkins）说，“以前，宠物的繁育是通过一代一代的人工选择来产生想要的特征。但一次就引入这么大的变化，有可能会给培育的动物带来各种各样的缺陷和病痛。”[注]一些科学家也对这个项目表示警惕。“我们是否应该随随便便影响地球上其他动物的生命、健康和幸福，这是有疑问的。”TALEN的创始人之一、德国的马丁路德·哈勒维腾贝格大学的延斯·博赫（Jens Boch）说。[注]但是，弗吉尼亚州立大学的生殖生物学家威拉德·艾斯通（Willard Eyestone）说：“如果在仔细评估之后，发现迷你猪与正常猪的健康状况相同，只是体型大小有区别的话，那么就没有什么科学理由使它不能作为宠物贩卖。”[注]相对于皇家防止虐待动物协会的说法，艾斯通说：“我们必须记住，人们对宠物遗传组成的改变已经有几千年的历史了，以前是用一种不太精准的……选择繁育的技术，有时也会产生不太健康的特征。原则上，基因编辑应该是一种更可预测、更人道的替代手段。”[注]

然而，关于转基因宠物的担忧并不只与动物福利有关。一些科学家担心，这种使用基因组编辑技术的方式会使大众轻视这种技术，最终可能会导致强烈的抵制。艾奥瓦州立大学的马克斯·罗思柴尔德（Max Rothschild）解释说：“有的人会觉得基因编辑产生的迷你猪很‘可爱’，但它们还是猪，也需要主人知道如何正确地照顾它们……说得更切题一些，这种对基因组编辑技术轻率的使用，削弱了它在提高牲畜福利、疾病抗性和生育力方面应用的重要性。”[注]丹尼尔·沃伊塔斯，我们在第六章中看到的正在开发农业中的基因组编辑技术的研究者，也表示了同样的忧虑。“我只希望我们能建立一个监管的体系，安全和道德地使用这项技术的准则，从而使得我们能实现它的潜力，”他说，“我担心迷你宠物猪会分散人们对于实现这个目标的注意力，造成困惑。”[注]然而，这些情绪对于那些热切地想买一只奇异宠物的消费者来说，可能意义不大。迷你猪第一次在中国深圳的国际生物技术领袖峰会上展出时占尽了风头。“我们吸引的人最多，”拉尔斯·博隆德（Lars Bolund）说，“人们对它们爱不释手。所有人都想抱一抱它们。”[注]他是丹麦奥胡斯大学的一名医学遗传学家，曾帮助深圳华大基因研究院的研究者开发这种猪。

这并不是生物科技被用来创造宠物的唯一方式。佛罗里达的埃德加·奥托和

尼娜·奥托与他们的拉布拉多犬“兰斯洛特爵士”感情极深，以至在它死后，这对夫妇把它冰冻的遗体送到了韩国秀岩生命工学研究院，在那里创造出了一只克隆犬，他们给它起名叫兰斯洛特·安可。[注]在东京经营电视制作公司的福田纯一（音译，Junichi Fukuda）是另外一名顾客。他请秀岩克隆了他去世的巴哥犬“桃子”。桃子见证了他离婚后的生活，在16年的生命里给了他太多的爱。“对我而言，它是世界上最好的宠物，”他说，“我能够努力工作，取得事业上的成功，都是因为和桃子在一起，这就是我对它的爱。”[注]然而，考虑到秀岩克隆宠物的要价是10万美元，可能不会有很多痛失爱犬的主人冲到这条道路上。巧合的是，秀岩是黄禹锡的智力产物。我们在第八章看到，黄禹锡曾经声称从克隆的人类胚胎中分离出了干细胞，结果却爆出造假和有失职业道德的丑闻。但大约就在发表关于人类胚胎的声明的同时，黄禹锡也宣布他的团队培育了第一只克隆狗，名叫斯纳皮（Snuppy）的阿富汗猎犬，而这一次他说的是真的。[注]事实上，正在黄禹锡处于风口浪尖的时候，他已经在私人捐助下组建秀岩生命工学研究院了。现在秀岩的成功表明，黄禹锡重振自己的事业的能力，不亚于他帮别人克隆宠物的能力。

制造冠军

用克隆技术来复活死去的宠物的事情就讲到这里。那么用新的遗传科技来增强动物的运动技能，创造一匹能赚大钱的动物怎么样呢，比如编辑过基因的赛马？赛马是在英国第二受欢迎的观赏性运动，每年有超过600万人观看，能创造大约9万个就业机会，每年的产值是37万亿英镑。[注]赛马育种是一个大型产业。就拿范高尔（Frankel）来说吧，它是现代赛马史上最伟大和最成功的纯种马。范高尔不仅本身身价超过一亿英镑，就连让一匹母马快速地和它在草堆里滚上一圈，希望能生出类似的冠军马，也要花费12.5万英镑。和人类运动员一样，伟大的赛马也需要先天和后天的共同作用，训练的方式极其重要，但遗传的作用也是有证明的：世界上50万匹纯种马中，几乎所有的马都是在18世纪和19世纪诞生的28位祖先的后代，而其中多达95%可以追溯到一匹出生于1700年叫达利阿拉伯（Darley Arabian）的种马。[注]

令人惊讶的是，用遗传学分析来寻找有夺冠潜力的赛马目前还是稀罕事。育种的决定通常是通过研究“谱系”做出的，也就是血统记录和上几代的比赛结果。但是，只依赖谱系来评价马的品质是有问题的，因为一匹马的5代前祖先对这匹马DNA的贡献只有3%。“绿猴”（Green Monkey）的例子就可以证明过度依赖血统的危险性。2006年，这匹身世无可挑剔的小马驹卖到了1 600万美元的高价，但它后来只比赛了4次，一次也没有夺冠。为

了改善这种现状，2000年，英国科学家斯蒂芬·哈里森（Stephen Harrison）在坎特伯雷成立了一家叫纯种遗传极限的公司，这是第一家为赛马表现提供DNA筛查的公司。哈里森用遗传分析来寻找公马和母马的最佳组合，他的最成功的案例是“神圣选择”（Sacred Choice），它在37次起跑中夺冠了9次。根据传统的评判标准，它的母亲“神圣习惯”（Sacred Habit）似乎并不算一匹良驹。“神圣习惯被卖掉是因为它跑得并不快，”哈里森说，“但它生出了这匹多次斩获一级比赛冠军的孩子。”[注]

之前的遗传学分析只能对马的运动潜力做出低精度的估计，然而2009年，对马的全基因组测序让我们能够开始去找到伟大的赛马所特有的一些遗传差异。2010年，都柏林大学学院的埃米琳·希尔（Emmeline Hill）发现，调控肌肉发育和肌肉纤维类型的肌肉生长抑制素基因中的变异决定了某匹马最适合的比赛类型和它是否会较早发育。她的Equinome[注]公司，现在向马的主人和训练师提供三项测试，包括对肌肉生长抑制素基因的测试。“这是第一次有人发现与纯种马运动性状有关的单个基因，”Equinome公司的经营主管多纳尔·瑞安（Donal Ryan）说，“单个基因有如此显著的效果是很惊人的，但事实就是如此。”[注]

虽然这些测试对于发现最好的配种对象很有价值，但试图创造一匹伟大的冠军马仍然像在买彩票，因为我们在第二章中提到过的原因——精子和卵细胞形成过程中，父本和母本的基因组的混合搭配经常在后代中产生预想不到的结果。西蒙·马什（Simon Marsh），一名顶尖的马育种专家，仍然对于人们所宣称的遗传学分析在选择最佳配种组合中的价值表示怀疑。“我们可以预测，如果一个人在世界一级方程式锦标赛（F1）赛车排位中拿到第一排的位置，他可能会赢得大奖赛，”他说，“但如果一个人有世界上最好的公马和世界上最好的母马，它们的后代没有任何理由不会被某匹价钱只有它们1/10的马打败。”[注]

这种悲观的态度可能会在我们把另一个因素引入讨论之后好转一些，也就是本书中所描述的各项技术。克隆一匹伟大的赛马显然可以是一种策略。赛马俱乐部目前禁止使用克隆马，但这种观点可能正在改变，从2012年国际马术联合会允许克隆马参与未来的奥运会竞技的决定中就可以看到这种迹象。[注]在美国，1/4英里赛马（一种小型动物的短距离短跑竞技）的管理机构所设立的禁止克隆动物的规则遭到起诉，他们最终输掉了官司，这个法律上的先例可能会影响纯种马比赛。[注]不过，克隆仍是一个效率较低的过程，而且一些后代可能会有健康问题。它也不能被用于死去的马，除非它被冷冻保存起来了。

相比之下，随着我们对于特定的遗传差异在赛马的生物学特征中的贡献的认识逐步加深，在未来，我们也许可以用基因组编辑技术微调马的表现，甚至重现已经去世的马中具有冠军特质的遗传差异。比如，我们可以从一匹名马的尸身中提取DNA，用DNA中的信息来指导基因组编辑。“红朗姆”（Red Rum）是英国赛马史上最著名的马之一，它曾三次赢得英国国家障碍赛马大赛的冠军。这位运动传奇死于1995年，被埋在利物浦的比赛场地安翠马场的终点线下。我们也许可以从红朗姆的遗骸中取得DNA样本，对它的基因组进行测序，以此为依据编辑出另一位伟大的冠军。但是，人们会把这种做法看作对这位运动传奇的一种亵渎，还是认为这种创造冠军的方法是可以接受的呢？能够在遗传学上把赛马的胜算堆积起来，对于赛马运动的本质又有什么样的影响呢？

制造猛犸象

如果你对看马跑圈无感的话，一些大得多的动物可能会让你感兴趣，比如猛犸象。一些实验室正想尝试用最新的技术来复活这个冰河时代的代表性物种，特别是黄禹锡的秀岩生命工学研究院，他们在通过为人们克隆死去的宠物来筹集资金的同时，也在追逐这个目标。这家研究院最近克隆出相对不太常见的郊狼，并且计划用这项技术来复苏埃塞俄比亚狼、美国红狼、非洲野犬等濒危物种。然而，吸引大多数评论家眼球的，还是秀岩对于猛犸象的关注。

最近，秀岩生命工学研究院的科学家与位于俄罗斯西伯利亚萨哈共和国首都雅库茨克市的东北联邦大学的研究者建立合作，来克隆这种灭绝已久的哺乳动物。因为世界上已经没有活猛犸象，克隆能否成功取决于是否能在冻原中找到保存良好的猛犸象尸体，从中取出一个细胞，然后把它的细胞核导入已去核的大象卵细胞内。最后，克隆出的胚胎将会被植入一头母象体内。为了实现这个目标，秀岩的科学家每年夏天都会去西伯利亚，逐步深入北极圈，在那里寻找适合克隆的猛犸象样本。“重点是要找到比之前好的，”秀岩的研究者黄仁升（音译，Insung Hwang）说，“所以我们才每年都去探险，并努力提高在样品运输中保存活组织的技术。我们甚至在雅库茨克建了一个实验室，大幅缩短了样品从俄罗斯送到韩国的运输时间。”而随着2015年10月对于西伯利亚北岸的利亚霍夫群岛中冰冻猛犸象皮碎片的发现，从遗骸中分离出活细胞核的希望似乎又大了一些。

不是每个人都确信这样做可以重新创造出猛犸象。不仅因为经历几千年冰

冻的猛犸象细胞中的DNA可能已经过于破碎不能成功用于克隆，而且我们也不清楚猛犸象的胚胎和胎儿能否与大象的母体相兼容。但我们可能还有其他方法达成这个目标，比如哈佛大学的乔治·丘奇正尝试用另一种途径来重生猛犸象。根据测序猛犸象基因组所获得的信息，丘奇最近用CRISPR/CAS9把导致猛犸象的小耳朵、丰富的皮下脂肪和长毛等特征的遗传差异导入了大象基因组。[注][注]如果这种杂种生物可以存活，丘奇的团队下一步的目标是改造产生一头耐寒的大象。丘奇相信，让大象能够在更寒冷的气候下生存，可以帮助它远离现在这些威胁亚洲象和非洲象生存、使其濒临灭绝的人类冲突。在改造的大象表现稳定之后，丘奇团队将会尝试把更多猛犸象DNA整合入杂种生物中，最终复活猛犸象。[注]

就算这个课题在科学上是可行的，那么为什么会有人想复活猛犸象，这也是一个合理的疑问。丘奇提供的理由是生态学上的。“4 000年前，俄罗斯和加拿大的冻原曾经拥有更富饶的草原和冰原生态系统，”他说，“今天，这些冻原正在融化。如果融化持续的话，在这个过程中所释放的温室气体将会比烧掉世界上所有的森林所释放的还要多。把猛犸象带回冻原，可以延缓气候变暖的一些影响。”[注]丘奇认为，猛犸象可以吃掉枯草，使得阳光可以照到新草上，而新草深深扎入地下的根也可以防止侵蚀；它能伐倒吸收阳光的树，增强反射光；它行走时能刺穿积雪，让冰冷的空气穿透土壤……这些活动都可以帮助保持冻原的低温。然而，杜克大学的生态学家斯图尔特·皮姆（Stuart Pimm）认为，复活猛犸象的尝试“完全忽视了生态保护需要着眼于现实的本质”。[注]尽管丘奇讲了他的道理，我们很难不觉得，重造猛犸象的一个没有说出口的理由，是想看到这种神奇的动物活生生地站在面前，它所带来的惊喜和刺激是无价的。

恐龙鸡和独角兽

这就给我们带来了能否像《侏罗纪公园》一样把恐龙也带回这个星球的问题。《侏罗纪公园》系列的第一部电影建立在一个重要的假设之上——我们可以通过分析和使用古代DNA样品中8 000万年前的恐龙物种的基因组信息来重新创造恐龙。这种DNA也许能在封存于琥珀中的昆虫体内找到，因为它们可能吸过恐龙的血。[注]获得了完整的基因组DNA序列以后，我们就可以用现有的爬行动物基因组作为模板来重新建构恐龙基因组，从而复活恐龙。事实上，1993年，第一部《侏罗纪公园》电影上映时，这种想法似乎并没有那么遥不可及。电影上映前的两天，加利福尼亚理工州立大学的劳尔·卡诺（Raúl Cano）及其同事宣布，他们已经测序了1.2亿~1.35亿年前的琥珀中的象鼻虫的DNA。[注]一年后，犹他州的杨百翰大学的斯

科特·伍德沃德（Scott Woodward）宣布，他的团队测序了恐龙骨头中的DNA。“我很确定我们得到了白垩纪时期的骨头碎片中的DNA序列，”伍德沃德说，“根据间接证据，我们相信它属于恐龙。”但是，随着分析古代DNA的技术更加精进，研究者开始意识到这些早期声明不太可能是真的。遗传学家现在可以从恐鸟、洞熊、尼安德特人等这些相对较晚灭绝的生物保存良好的遗骸中提取和研究DNA，但生物的遗传物质似乎不可能在保存了千万年之后还完好无损。现在看来，人们测到的这个年限之前的DNA序列可能是受到了现代DNA的污染。

然而，科学家可能是找错了地方，因为恐龙的后代其实一直以鸟类的形式生活在我们身边。虽然麻雀，甚至是金雕，都不会像霸王龙那样让人心脏跳得飞快，但包括家鸡在内的鸟类与恐龙的亲缘关系确实比我们之前想象的要近。鸟类可能从恐龙演化而来的想法诞生于1860年，德国科学家发现了一种他们命名为“始祖鸟（Archaeopteryx）”的生物的化石。始祖鸟的名字来自古希腊语，“archaīos”意思是“古代的”，“ptéryx”意思是“翅膀”，虽然它有翅膀和羽毛，但看起来特别像恐龙。不过，确认了我们这些有羽毛的朋友在遗传上与它们的恐龙祖先非常接近的，是近期对于鸟类和爬行动物的基因组的比较研究。现在，一些科学家想要通过修饰鸟基因组来创造出一种类似恐龙的生物，其中之一是蒙大拿州立大学的杰克·霍纳（Jack Horner）。霍纳小时候有两个梦想：一个是成为一名古生物学家，另一个是有一只宠物恐龙。他的第一个梦想在8岁时就实现了——他在位于蒙大拿的自己家附近找到了一根恐龙骨头。从那以来，他又挖出了很多恐龙遗骸，甚至包括恐龙蛋中的胎儿。霍纳的主要研究成果之一是发现一些恐龙会筑巢，群居生活，并且有育幼行为。

但是，现在证明霍纳的第二个梦想是最有争议的。因为鸟类是恐龙在演化上的后代，霍纳认为它的DNA中有一些休眠的区域，一旦被激活，可以让鸟类发育出一些恐龙的特征，比如牙齿、三趾的爪子和尾巴。“对我来说，创造恐龙是我们最大的课题，”霍纳说，“就像登月计划一样。我们知道这是可以做到的，只要花费时间和金钱就可以。我们会把它做成，我们很快就会制造出一种像恐龙鸡一样的动物了。”

最近，科学家改造产生了喙变成了像恐龙一样的吻和上颚的鸡胚胎，这种结构与伶盗龙等有羽毛的小型恐龙相类似，也证明了霍纳的想法并不是异想天开。这项研究是由耶鲁大学的巴尔特–安詹·布拉尔（Bhart–Anjan Bhullar）和哈佛大学的阿尔哈特·阿布扎诺夫（Arkhat Abzhanov）领导的，但他们说自己的出发点并不是制造恐龙鸡，而是想要理解喙发育的分子过程，因为喙是鸟类解剖结构中的一个重要部分，也是布拉尔所说

的鸟类骨骼中“发生了最广泛、最剧烈的多样化”的部分之一。注然而，尽管从火烈鸟到鹈鹕的鸟类中，喙的形状千变万化，但我们对于“喙到底是什么”知之甚少。他说：“我想知道喙在骨骼层面、在功能层面到底是什么？从正常的脊椎动物的吻部变成鸟类中这种非常独特的结构，如此重大的转变是什么时候发生的？”注

为了研究这个问题，研究者对小鼠、鸸鹋、鳄鱼、蜥蜴、龟等生物的基因组进行了拉网式搜索，发现了鸟类有一组独特的与面部发育有关的基因，而没有喙的生物中是缺少这组基因的。当研究者把这些基因沉默掉时，喙的结构被逆转到了祖先的状态，口腔顶部的上腭骨也发生了同样的变化。目前，布拉尔还没有计划，也没有获得伦理上的批准来孵化那些长出吻部的小鸡，但他相信它们应该能存活得“还不错”。“我们没有做什么激进的修改，”布拉尔说，“养鸡爱好者和育种人士培养出的很多鸡品种都比它们怪异得多。”注

要把一只鸡变成恐龙的样子，还有什么遗传改变是必要的呢？杰克·霍纳觉得，除了喙的改变以外，制造鸡恐龙还需要另一些改变，比如要让鸡长出牙齿和长尾巴，把它的翅膀变回前肢和爪子。霍纳把这比作把一匹狼培育成吉娃娃，不过在时间尺度上是大大加速了。巴尔特–安詹·布拉尔则认为，即使恐龙的特征在鸡身上被恢复了，也有可能无法正确地工作。“你也许可以让鸡长出手指，但如果手指中没有正确的肌肉，或者神经系统和大脑不具备处理手指分开的合适的神经线路，那么你就要做大量额外的改造。”注

当然，很多人对于科学家试图重新创造已灭绝的恐龙物种的担忧还有另外一些原因，特别是在看过《侏罗纪公园》系列电影中发生的一发不可收拾的灾难局面之后，但这些担忧似乎没有阻碍霍纳的决心。事实上，他认为，基因组编辑技术不仅可以被用来复活灭绝的动物，甚至可以创造出神话中的生物。“虽然听起来可能很荒谬和疯狂，但我真心相信，我们甚至可以在制造出恐龙鸡之前就造出独角兽，”他说，“有一只独角兽难道不是很有趣吗？想想创造神话生物的可能性吧！我们可以随意搭配和混合不同的特征！”注至此，我们所讨论的种种情况，让我们对于基因组编辑技术可能会在未来抛给我们的一些伦理学难题有了一定的认识。但是，我们将会面临最大的困境，很可能会与用生物科技转化人类物种或是创造类人的生物有关。

重造人类

在“‘天赋’还是‘人赋’”一节中，我们讨论了为什么用基因组编辑技术来产生带有超强的智力或音乐、体育才能等我们想要的特征的“定制婴儿”就算有可能，也绝不是一件简单的事。然而，我们也应该考虑，我们对遗传在塑造一个人中的作用有更加清晰的认识，还有本书中讨论的这些技术——基因组编辑技术、光遗传学、干细胞技术、合成生物学在未来可能会给人类带来怎样的转变。比如，如果我们真的证明可以用基因组编辑技术创造出为需要器官移植的人提供心脏、胰脏、肺、肝的猪，会怎么样呢？或者创造出能提供真正人类器官的猪人嵌合体？这会不会意味着人类的生命会被极大地延长呢，因为一个人有任何关键的器官坏掉了，都可以通过再做一次移植来解决，所需要的钱可能只比在肉店买几块猪排多一点儿？如果这种策略成为医学中的家常便饭，它会不会改变我们对人类生存意义的理解，还是说这种获取备用器官的方式与装一个助听器或者心脏起搏器差不了多少？

当然，我们仍然还有那个问题，如果那个对于每个人都是独一无二的人类器官——大脑衰竭了会怎么样。因为即使我们可以通过连续不断地移植遗传改造过的心脏、肝脏、肾脏和肺来极大地延长人类的寿命，但如果没有复原脑的方法，这些东西可能都用处不大。我们对像阿兹海默症这样的神经退行性疾病越来越熟悉，它们能够夺走老年人的思维能力和他们大部分的个人特征。随着人们寿命的延长除非我们能找到更好地理解和治疗各种痴呆症的方法，否则这些问题可能只会越来越严重。有一种解决方案是依赖科学家去更清楚地认识痴呆症中分子和细胞上的改变，从而找到新的药物靶点，但还有一种可能性是，也许从胚胎干细胞或者个人化的iPS细胞创造出的人脑结构有一天能被用来治疗阿兹海默症和帕金森症等神经退行性疾病，甚至像抑郁症、精神分裂症和双相情感障碍等影响性格的疾病。

除了把人工产生的神经元导入人脑的安全问题（因为我们需要确信这些细胞不会产生肿瘤），导入细胞是否会改变人的性格也是一个问题。那么未来，干细胞技术是否有可能被用来改造人类，使他们有永远积极乐观的情绪呢？如果不是通过干细胞技术，用光遗传学等操控神经活动乃至基因表达的技术，通过磁场或无线电信号，能否实现类似的效果呢？要做到这一点，人类大脑需要接受遗传改造才能做出正确的响应，但考虑到基因组编辑技术在未来的进步，它成为常规操作也并不是无法想象的。而如果它真的变成了常规操作，那就引出了一个更令人忧虑的可能性：这项技术可能会被用来给人们洗脑，让他们接受一种更专制的政权，或者抹去他们的真记忆，植入假记忆。我们将会需要一些安全保障措施来防止对这些技术的滥用。

更换或复原人类器官是一个人的生命在未来被彻底改变的方式之一。但是，基因组编辑技术是否也会有一天使人类能够获得一些从动物界其他物

种中借来的全新性状？比如，一个人是否可以获得像狗一样灵敏探测气味的能力，猫的夜视能力，甚至海豚长时间潜水的能力？这里有一个潜在的问题，因为生物的这些特性都是花了几百万年的时间演化出来的，并且穿插在其他的演化改变之间，所有的改变组合在一起才形成了每个物种独有的特征。现在我们完全不清楚这些特性是否能在人类中设计出来，并且正常发挥功能，而不会对人体其他部位造成有害影响。

还有另一种可能性，我们也许可以通过电子装置让一个人获得这些能力。这种方法很可能要把电子装置和（也许是）用个人化的iPS细胞所产生的组织一起移植到人体内。无论采用哪种方法，这是否意味着，在未来，人类可能会经历一个多样化的过程，未来的每个人都会有非常不同的特征，而这些特征取决于哪个动物特性吸引了他们？未来的人是否会有一种比定制婴儿更激进的态度，会决定通过改造试管婴儿，来转变自己未来出生的小孩？

电子工程和生物工程的融合又给我们带来了第三种可能性；给培养皿中长出的人脑接上感官输入，让它能够探测外界信息，还可能进行学习，然后用它作为电脑或机器人的控制装置。虽然这个情节可能听上去就像一部糟糕的恐怖片中的阴谋，但像第八章中描述的那种用iPS细胞培养人脑的最新进展，意味着我们不能再把这种可能性当作纯粹的幻想。当然，用这种方式训练人脑会产生很多伦理问题，但让我们来想象一下，如果这种实验真的发生了会怎么样。这种人脑与外部世界互动的本质是什么？它会把自己看作人类吗？那它对于自己以这种方式被困在机器里会做何感想？

再把我们的思想实验推进一步，鉴于我们最近在创造类似多种人类组织和器官的三维结构中取得的进展，在未来的某一天，人们是否有可能把不同的器官组合在一起，产生一个人造人？这是20世纪80年代的经典科幻电影《银翼杀手》的主要背景。在这部关于未来的反乌托邦作品中，干细胞技术被用来创造“复制人”。他们表面上看起来无法与成年人类相区分，但被设计成具有超人力量或美丽的容貌之类的特征。[注]复制人是人类的奴隶，被创造用来参与军事对抗或从事危险的工作，或者作为为人类性需求服务的“快乐模型”。为了控制他们，人们把复制人的寿命设计得极短。当一些复制人开始反抗时（反抗也是因为他们的程序禁止他们做一些事），故事的冲突开始了。电影表现了遗传工程可能会以怎样的方式产生一个事与愿违的结果，又或许只是证明无论是改造人还是自然人，人类精神中对自由的追求是一致的。但是，所有这些都向我们提出了人之所以为人的问题；也让我们思考，什么样的社会会允许“真正的”人类和从人类干细胞中“复制的”人类之间出现分歧。

1. 译名参考了译林出版社2004年版《羚羊与秧鸡》。“Rejooven Essence”形似“Rejuven essence”，其中“Rejuven”来自“rejuvenation”，有返老还童之意，“essence”意为“精华”，在小说中这家公司也是一家开发长生不老项目的公司。“OrganInc”直译为“器官公司”，小说中的这家公司经营用动物生产人类器官的农场。“Helth Wyzer”形似“Health Wiser”或“Health Wizard”，直译为“健康大师”，暗示该公司的产品与医药、健康有关。——译者注

2. 英国小说家赫伯特·乔治·威尔斯在1896年发表的科幻小说，莫罗博士在一座荒岛上进行改造动物的实验。——译者注

3. 莫斯科省，是俄罗斯帝国的一个省，是莫斯科州的前身。——编者注

4. 杂市，“Plee Bland”形似“Plea Blind”，直译为“无视恳求”，或许暗示着这是一个冷酷的地方。——译者注

5. Equinome，是“equine”（马属的）和“genome”（基因组）两个词拼成的词。——译者注

6. 原文为“濒危的郊狼”，但根据作者引用的报道原意，郊狼是一种相比于狗不太常见的动物，并不是濒危动物。此处克隆郊狼的研究的主要意义在于证明了异种克隆的可行性，因为研究中是把郊狼的遗传物质注入了家狗的卵细胞中，并用代孕的狗生出了郊狼。——译者注

7. 作者原文中可能没有说清楚，这项研究的操作是在大象表皮细胞中进行的，还没有进行到产生杂种生物这一步。——译者注

8. Valencia, K., Creating spiderman, I, Science, ＜http://www.isciencemag.co.uk/features/creating-spiderman/＞ (2012).

9. Konda, K., the origin of ‘with great power comes great responsibility’ and 7 other surprising parts of spiderman’s comic book history, We Minored in Film, ＜http://weminoredinfilm.com/2014/04/22/the-origin-of-with-great-power-comes-great responsibility-7-other-surprising-parts-of-spider-mans-comic-book-history/＞ (2014).

10. Kreider, t., our greatest political novelist? New Yorker, ＜http://www.newyorker.com/books/page-turner/our-greatest-political-novelist＞ (2013).

11. Findlay, A., Life after the star Wars expanded universe: Kim stanley Robinson’s Mars trilogy, Reading at Recess, ＜http://

readingatrecess.com/2014/01/27/life-afterthe-star-wars-expanded-universe-kim-stanley-robinson-mars-trilogy/> (2014).

12. Walter, n., Pigoons might fly,The Guardian, <http://www.theguardian.com/books/2003/may/10/bookerprize2003.bookerprize> (2003).

13. Findlay, A., Life after the star Wars expanded universe: Margaret Atwood's Maddaddam trilogy, Reading at Recess, <http://readingatrecess.com/2014/01/24/margaret-atwoods-maddaddam-trilogy/> (2014).

14. Findlay, A., Life after the star Wars expanded universe: Margaret Atwood's Maddaddam trilogy, Reading at Recess, <http://readingatrecess.com/2014/01/24/margaret-atwoods-maddaddam-trilogy/> (2014).

15. Yi, Y., noh, M. J. and Lee, K. H., Current advances in retroviral gene therapy. Current Gene Therapy 11: 218–28 (2011).

16. Maggio, I., Holkers, M., Liu, J., Janssen, J. M., Chen, X. and Gonçalves, M. A.,Adenoviral vector delivery of RnA-guided CRIsPR/Cas9 nuclease complexes induces targeted mutagenesis in a diverse array of human cells. Science Reports 4: 5105(2014).

17. Rizzuti, M., nizzardo, M., Zanetta, C., Ramirez, A.and Corti, s., therapeutic applications of the cell-penetrating HIV-1 tat peptide. Drug Discovery Today 20:76–85 (2015).

18. Rizzuti, M., nizzardo, M., Zanetta, C., Ramirez, A.and Corti, s., therapeutic applications of the cell-penetrating HIV-1 tat peptide. Drug Discovery Today 20:76–85 (2015).

19. Kromhout, W. W., UCLA study shows cell-penetrating peptides for drug delivery act like a swiss Army knife, UCLA Newsroom, <http://newsroom.ucla.edu/releases/ucla-engineering-study-shows-how-216290> (2011).

20. Gan, Y., Jing, Z., stetler, R. A. and Cao, G., Gene delivery with viral vectors for cerebrovascular diseases. Frontiers in Bioscience (Elite Edition) 5: 188–203 (2013).

21. Shendure, J. and Akey, J. M., the origins, determinants, and consequences of human mutations. Science 349: 1478–83 (2015).

22. Breast cancer study: 50 women, 1700 genetic mutations, Sci Tech Story, <http://scitechstory.com/2011/04/05/breast-cancer-study-50-women-1700-geneticmutations/> (2011).

23. Tyrrell, K. A., navigating multiple myeloma with ‘Google Maps’ for the cancer genome, University of Wisconsin, <http://news.wisc.edu/23827> (2015).

24. Tyrrell, K. A., navigating multiple myeloma with ‘Google Maps’ for the cancer genome, University of Wisconsin, <http://news.wisc.edu/23827> (2015).

25. Rahman, n., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505:302–8 (2014).

26. Rahman, n., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505:302–8 (2014).

27. Rahman, n., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505:302–8 (2014).

28. Rahman, n., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505:302–8 (2014).

29. Rahman, n., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505:302–8 (2014).

30. Sir Richard doll: A life’s research, BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/3826939.stm> (2004).

31. Gayle, d., How some smokers stay healthy: genetic factors revealed, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2015/sep/28/how-some-smokers-stayhealthy-genetic-factors-revealed> (2015).

32. Gayle, d., How some smokers stay healthy: genetic factors revealed, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2015/sep/28/how-some-smokers-stayhealthy-genetic-factors-revealed> (2015).

33. Metabolic syndrome, NHS Choices, <http://www.nhs.uk/Conditions/metabolicsyndrome/Pages/Introduction.aspx> (2015).

34. Haggett, A., Desperate Housewives, Neuroses and the Domestic Environment, 1945–1970(Routledge, 2015), p. 109.

35. Pinto, R., Ashworth, M. and Jones, R., schizophrenia in black Caribbeans living in the UK: an exploration of underlying causes of the high incidence rate. British Journal of General Practice 58: 429–34 (2008).

36. Pinto, R., Ashworth, M. and Jones, R., schizophrenia in black Caribbeans living in the UK: an exploration of underlying causes of the high incidence rate. British Journal of General Practice 58: 429–34 (2008).

37. Edwards, s. L., Beesley, J., French, J. d. and dunning, A. M., Beyond GWAss: illuminating the dark road from association to function. American Journal of Human Genetics 93: 779–97 (2013).

38. Singh, s., Kumar, A., Agarwal, s., Phadke, s. R. and Jaiswal, Y., Genetic insight of schizophrenia: past and future perspectives. Gene 535: 97–100 (2014).

39. Ledford, H., First robust genetic links to depression emerge, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-robust-genetic-links-to-depression-emerge-1.17979> (2015)

40. Ledford, H., First robust genetic links to depression emerge, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-robust-genetic-links-to-depression-emerge-1.17979> (2015)

41. Con VERGE consortium, sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. Nature 523: 588–91 (2015).

42. Keener, A. B., Genetic variants linked to depression, The Scientist, <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleno/43557/title/Genetic-Variants-Linked-todepression/> (2015).

43. Keener, A. B., Genetic variants linked to depression, The Scientist, <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleno/43557/title/Genetic-Variants-Linked-todepression/> (2015).

44. Harmsen, M. G., Hermens, R. P., Prins, J. B., Hoogerbrugge, n. and de Hullu, J. A.,How medical choices influence quality of life of women

carrying a BRCA muttion. Critical Reviews in Oncology/Hematology 96: 555–68 (2015).

45. Wittersheim, M., Buttner, R. and Markiefka, B., Genotype/phenotype correlations in patients with hereditary breast cancer. Breast Care (Basel) 10: 22–6 (2015).

46. Webb, J., switching on happy memories ‘perks up’ stressed mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-33169548> (2015).

47. Sutherland, s., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionary neuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

48. Sutherland, s., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionary neuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

49. Sutherland, s., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionary neuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

50. Sutherland, s., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionary neuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

51. Campbell, d., Recession causes surge in mental health problems, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2010/apr/01/recession-surge-mentalhealth-problems> (2010).

52. Campbell, d., Recession causes surge in mental health problems, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2010/apr/01/recession-surge-mentalhealth-problems> (2010).

53. O’neill, B., Five things that Brave New World got terrifyingly right, The Telegraph, <http://blogs.telegraph.co.uk/news/

brendanoneill2/100247159/five-things-that brave-new-world-got-terrifyingly-right/> (2013).

54. O'neill, B., Five things that Brave New World got terrifyingly right, The Telegraph, <http://blogs.telegraph.co.uk/news/brendanoneill2/100247159/five-things-that brave-new-world-got-terrifyingly-right/> (2013).

55. Cooper, d. K., Ekser, B. and tector, A. J., A brief history of clinical xenotransplantation. International Journal of Surgery 23: 205–10 (2015).

56. Palomo, A. B., Lucas, M., dilley, R. J., McLenachan, s., Chen, F. K., Requena, J., sal,M. F., Lucas, A., Alvarez, I., Jaraquemada, d. and Edel, M. J., the power and the promise of cell reprogramming: personalized autologous body organ and cell transplantation. Journal of Clinical Medicine 3: 373–87 (2014).

57. Palomo, A. B., Lucas, M., dilley, R. J., McLenachan, s., Chen, F. K., Requena, J., sal,M. F., Lucas, A., Alvarez, I., Jaraquemada, d. and Edel, M. J., the power and the promise of cell reprogramming: personalized autologous body organ and cell transplantation. Journal of Clinical Medicine 3: 373–87 (2014).

58. Dennett, d., Where am I?, New Banner, <http://www.newbanner.com/secHumsCM/Where AmI.html> (1978).

59. Kempermann, G., song, H. and Gage, F. H., neurogenesis in the adult hippocampus. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 5: a018812 (2015).

60. Newborn neurons help us adapt to environment, Business Standard, <http://www.business-standard.com/article/news-ians/newborn-neurons-help-us-adapt-toenvironment-115022300534_1.html> (2015).

61. Newborn neurons help us adapt to environment, Business Standard, <http://www.business-standard.com/article/news-ians/newborn-neurons-help-us-adapt-toenvironment-115022300534_1.html> (2015).

62. 2015 Alzheimer's disease facts and figures,Alzheimer's Association, <http://alz.org/facts/overview.asp?utm_source=gdn&utm_medium=display&utm_content=topics&utm_campaign

gg&s_src=ff-gg&gclid=Cj0KEQiArJe1de_uz1uu-QjvYBEiQACUj6ohgpo9jdx0Fm1zRohjndbih0fMMk2YMEZvenpX9LjxYaArK98P8HAQ> (2015).

63. Mullin, E., Are there different types of Alzheimer's disease?Forbes, <http://www.forbes.com/sites/emilymullin/2015/09/30/are-there-different-types-of-alzheimers disease/> (2015).

64. Cell transplantation Center of Excellence for Aging and Brain Repair, stem cells found to play restorative role when affecting brain signaling process,Science Newsline, <http://www.sciencenewsline.com/summary/2014060519050019.html> (2014).

65. Atlasi, Y., Looijenga, L. and Fodde, R., Cancer stem cells, pluripotency, and cellular heterogeneity: a Wnter perspective. Current Topics in Developmental Biology 107:373–404 (2014).

66. Agence France-Presse, stem cells grow beating heart, Discovery News, <http://news.discovery.com/tech/biotechnology/stem-cells-grow-beating-heart-130814.htm>(2013).

67. Agence France-Presse, stem cells grow beating heart, Discovery News, <http://news.discovery.com/tech/biotechnology/stem-cells-grow-beating-heart-130814.htm>(2013).

68. Agence France-Presse, stem cells grow beating heart, Discovery News, <http://news.discovery.com/tech/biotechnology/stem-cells-grow-beating-heart-130814.htm>(2013).

69. Cyranoski, d., stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).

70. Sample, I., scientists use skin cells to create artificial sperm and eggs,The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2014/dec/24/science-skin-cells-createartificial-sperm-eggs> (2014)

71. Sample, I., scientists use skin cells to create artificial sperm and eggs,The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2014/dec/24/science-skin-cells-createartificial-sperm-eggs> (2014)

72. Sample, I., scientists use skin cells to create artificial sperm and eggs,The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2014/

dec/24/science-skin-cells-createartificial-sperm-eggs> (2014)

73. Sample, I., scientists use skin cells to create artificial sperm and eggs,The Guardian,<http://www.theguardian.com/society/2014/dec/24/science-skin-cells-createartificial-sperm-eggs> (2014)

74. Cyranoski, d., stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).

75. Cyranoski, d., stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).

76. Cyranoski, d., stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).

77. Top 10 old guys who fathered kids, Shark Guys, <http://www.thesharkguys.com/lists/top-10-old-guys-who-fathered-kids/> (2010).

78. 'Limit' to lab egg and sperm use, BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/7346535.stm> (2008).

79. 'Limit' to lab egg and sperm use, BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/7346535.stm> (2008).

80. 'Limit' to lab egg and sperm use, BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/7346535.stm> (2008).

81. 'Limit' to lab egg and sperm use, BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/7346535.stm> (2008).

82. Sample, I., GM embryos: time for ethics debate, say scientists, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/01/editing-embryo-dna-genomemajor-research-funders-ethics-debate> (2015).

83. Reuters, Genetically modified human embryos should be allowed, expert group says, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/10/geneticallymodified-human-embryos-should-be-allowed-expert-group-says> (2015)

84. Reuters, Genetically modified human embryos should be allowed, expert group says, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/10/geneticallymodified-human-embryos-should-be-

allowed-expert-group-says> (2015)

85. Stern, H. J., Preimplantation genetic diagnosis: prenatal testing for embryos finally achieving its potential. Journal of Clinical Medicine 3: 280–309 (2014).

86. Stern, H. J., Preimplantation genetic diagnosis: prenatal testing for embryos finally achieving its potential. Journal of Clinical Medicine 3: 280–309 (2014).

87. Rochman, B., Family with a risk of cancer tries to change its destiny, Wall Street Journal, <http://www.wsj.com/articles/sB10001424052702304703804579379211430859016> (2014).

88. Regalado, A., Engineering the perfect baby, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535661/engineering-the-perfect-baby/> (2015).

89. Regalado, A., Engineering the perfect baby, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535661/engineering-the-perfect-baby/> (2015).

90. What is intra-cytoplasmic sperm injection (ICsI) and how does it work?, Human Fertilisation and Embryology Authority, <http://www.hfea.gov.uk/ICsI.html> (2015).

91. What causes male infertility? Stanford University, <https://web.stanford.edu/class/siw198q/websites/reprotech/new%20Ways%20of%20Making%20Babies/causemal.htm> (2015).

92. Regalado, A., Engineering the perfect baby, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535661/engineering-the-perfect-baby/> (2015).

93. Lander, E. s., Brave new genome, New England Journal of Medicine 373: 5–8 (2015).

94. Knapton, s., Humans will be 'irrevocably altered' by genetic editing, warn scientists ahead of summit, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/12025316/Humans-will-be-irrevocably-altered-by-genetic-editingwarn-scientists-ahead-of-summit.html> (2015).

95. Knapton, s., Humans will be ‘irrevocably altered’ by genetic editing, warn scientists ahead of summit, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/12025316/Humans-will-be-irrevocably-altered-by-genetic-editingwarn-scientists-ahead-of-summit.html> (2015).

96. Plucker, J., the Cyril Burt affair,Human Intelligence, <http://www.intelltheory.com/burtaffair.shtml> (2013)

97. Sailer, s., nature vs. nurture: two pairs of identical twins interchanged at birth,Unz Review: An Alternative Media Selection, <http://www.unz.com/isteve/nature-vsnurture-two-pairs-of-identical-twins-switched-at-birth/> (2015).

98. Kamin, L. J., The Science and Politics of I.Q. (Routledge, 1974), p. 50.

99. Callaway, E., ‘smart genes’ prove elusive, Nature News, <http://www.nature.com/news/smart-genes-prove-elusive-1.15858> (2014).

100. Callaway, E., ‘smart genes’ prove elusive, Nature News, <http://www.nature.com/news/smart-genes-prove-elusive-1.15858> (2014).

101. Callaway, E., ‘smart genes’ prove elusive, Nature News, <http://www.nature.com/news/smart-genes-prove-elusive-1.15858> (2014).

102. Sample, I., new study claims to find genetic link between creativity and mental ilness, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/08/new-studyclaims-to-find-genetic-link-between-creativity-and-mental-illness> (2015)

103. Connor, s., scientists find that schizophrenia and bipolar disorder are linked to creatiity, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/scientists-find-that schizophrenia-and-bipolar-disorder-are-linked-to-creativity-10305708.html> (2015).

104. Biography of Wolfgang Amadeus Mozart, Wolfgang Amadeus, <http://www.wolfgang-amadeus.at/en/biography_of_Mozart.php> (2016).

105. Behrman, s., Mozart: musical beauty in an age of revolution, Socialist Worker, <http://socialistworker.co.uk/art/7930/Mozart%3A+musical

+beauty+in+an+age+of+revolution> (2006).

106. Behrman, s., Mozart: musical beauty in an age of revolution, Socialist Worker, <http://socialistworker.co.uk/art/7930/Mozart%3A+musical +beauty+in+an+age+of+revolution> (2006).

107. Wilde, R., the location of Mozart's grave, About Education, <http://europeanhistory.about.com/od/famouspeople/a/dyk11.htm> (2015).

108. Schultz, o. and Rivard, L., Case study in genetic testing for sports ability, Genetics Generation, <http://www.nature.com/scitable/forums/genetics-generation/casestudy-in-genetic-testing-for-sports-107403644> (2013).

109. Schultz, o. and Rivard, L., Case study in genetic testing for sports ability, Genetics Generation, <http://www.nature.com/scitable/forums/genetics-generation/casestudy-in-genetic-testing-for-sports-107403644> (2013).

110. Scott, M. and Kelso, P., one club wants to use a gene-test to spot the new Ronaldo:is this football's future? The Guardian, <http://www.theguardian.com/football/2008/apr/26/genetics> (2008).

111. Prince-Wright, J., Cristiano Ronaldo's extra ankle bone helps him score stunners . . . seriously? NBC Sports, <http://soccer.nbcsports.com/2014/05/27/cristianoronaldos-extra-ankle-bone-helps-him-score-stunners-seriously/> (2014).

112. Fenn, A., Cristiano Ronaldo: Real Madrid star's journey to the Ballon d'or, BBCSport, <http://www.bbc.co.uk/sport/0/football/25719657> (2014).

113. Edgley, R., the sports science behind Lionel Messi's amazing dribbling ability,Bleacher Report, <http://bleacherreport.com/articles/2375473-the-sports-sciencebehind-lionel-messis-amazing-dribbling-ability> (2015).

114. Edgley, R., the sports science behind Lionel Messi's amazing dribbling ability,Bleacher Report, <http://bleacherreport.com/articles/2375473-the-sports-sciencebehind-lionel-messis-amazing-dribbling-ability> (2015).

115. Chase, C., How Einstein saw the world, Creative by Nature, <https://creativesystems thinking.wordpress.com/2014/02/16/how-einstein-saw-the-world/> (2014).

116. Lloyd, R., Charles darwin: strange and little-known facts, Live Science, <http://www.livescience.com/3307-charles-darwin-strange-facts.html> (2009).

117. Jane Gray, Darwin Correspondence Project, <https://www.darwinproject.ac.uk/janegray> (2015).

118. All aboard the Beagle! Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/19> (2015).

119. Einstein at the patent office Swiss Federal Institute of Intellectual Property, <https://www.ige.ch/en/about-us/einstein/einstein-at-the-patent-office.html> (2011

120. Human Fertilisation and Embryology Authority, <http://www.hfea.gov.uk/> (2015).

121. Sample, I., UK scientists seek permission to genetically modify human embryos,The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/18/uk-scientistsseek-permission-to-genetically-modify-human-embryos> (2015).

122. Sample, I., UK scientists seek permission to genetically modify human embryos,The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/18/uk-scientistsseek-permission-to-genetically-modify-human-embryos> (2015).

123. National Institutes of Health Guidelines on Human stem Cell Research, National Institutes of Health, <http://stemcells.nih.gov/policy/pages/2009guidelines.aspx>(2009).

124. Flight, C., silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

125. Reardon, s., nIH reiterates ban on editing human embryo dnA, Nature News,<http://www.nature.com/news/nih-reiterates-ban-on-editing-human-embryodna-1.17452> (2015).

126. Reardon, s., nIH reiterates ban on editing human embryo dnA, Nature News, <http://www.nature.com/news/nih-reiterates-ban-on-editing-human-embryodna-1.17452> (2015).

127. Drainie, B., oryx and Crake, Quill and Quire, <http://www.quillandquire.com/review/oryx-and-crake/> (2003).

128. Hylton, W. s., How ready are we for bioterrorism? New York Times, <http://www.nytimes.com/2011/10/30/magazine/how-ready-are-we-for-bioterrorism.html?_r=0> (2011).

129. Hylton, W. s., How ready are we for bioterrorism? New York Times, <http://www.nytimes.com/2011/10/30/magazine/how-ready-are-we-for-bioterrorism.html?_r=0> (2011).

130. Flight, C., silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

131. Flight, C., silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

132. Flight, C., silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

133. Flight, C., silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

134. Harding, A., the 9 deadliest viruses on Earth, Live Science, <http://www.livescience.com/48386-deadliest-viruses-on-earth.html> (2014).

135. HIV transmission, Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html> (2015).

136. Ebola virus disease, World Health Organization, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/> (2015).

137. Maron, d. F., Weaponized Ebola: is it really a bioterror threat? Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/weaponized-ebola-is-it-really-a bioterror-threat/> (2014).

138. Fyffe,s., U.s. needs a new approach for governance of risky research, stanford scholars say, Stanford University, <http://news.stanford.edu/news/2015/december/biosecurity-research-risks-121715.html> (2015).

139. Stewart, s., Evaluating Ebola as a biological weapon, Stratfor, <https://www.stratfor.com/weekly/evaluating-ebola-biological-weapon> (2014).

140. Mills, n., the anthrax scare: not a germ of truth, The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/cifamerica/2011/sep/15/anthrax-iraq> (2011).

141. Mills, n., the anthrax scare: not a germ of truth, The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/cifamerica/2011/sep/15/anthrax-iraq> (2011).

142. Mills, n., the anthrax scare: not a germ of truth, The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/cifamerica/2011/sep/15/anthrax-iraq> (2011).

143. Mills, n., the anthrax scare: not a germ of truth, The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/cifamerica/2011/sep/15/anthrax-iraq> (2011).

144. Pigoon, Technovelgy, <http://www.technovelgy.com/ct/content.asp?Bnum=1177>(2015).

145. Smith, R. H., Margaret Atwood: life without certainty, Be Thinking, <http://www.bethinking.org/culture/margaret-atwood-life-without-certainty> (2012).

146. Francis, A., need a lung? Humanized pig organs for transplant will be available in the near future, Tech Times, <http://www.techtimes.com/articles/6644/20140508/need-a-lung-humanized-pig-organs-for-transplant-will-be-available-in-thenear-future.htm> (2014).

147. Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.s. research farms, MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

148. Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.s. research

farms, MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

149. Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.s. research farms, MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

150. Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.s. research farms, MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

151. Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.s. research farms, MITTechnology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

152. Home office, UK statistics Speaking of Research, <http://speakingofresearch.com/facts/uk-statistics/> (2013).

153. Izpisua Belmonte, J. C., Callaway, E. M., Caddick, s. J., Churchland, P., Feng, G.,Homanics, G. E., Lee, K. F., Leopold, d. A., Miller, C. t., Mitchell, J. F., Mitalipov, s.,Moutri, A. R., Movshon, J. A., okano, H., Reynolds, J. H., Ringach, d., sejnowski,t. J., silva, A. C., strick, P. L., Wu, J. and Zhang, F., Brains, genes, and primates.Neuron 86: 617–31 (2015).

154. Izpisua Belmonte, J. C., Callaway, E. M., Caddick, s. J., Churchland, P., Feng, G.,Homanics, G. E., Lee, K. F., Leopold, d. A., Miller, C. t., Mitchell, J. F., Mitalipov, s.,Moutri, A. R., Movshon, J. A., okano, H., Reynolds, J. H., Ringach, d., sejnowski,t. J., silva, A. C., strick, P. L., Wu, J. and Zhang, F., Brains, genes, and primates.Neuron 86: 617–31 (2015).

155. Chen, J., Cao, F., Liu, L., Wang, L. and Chen, X., Genetic studies of schizophrenia:an update. Neuroscience Bulletin 31: 87–98 (2015).

156. Izpisua Belmonte, J. C., Callaway, E. M., Caddick, s. J., Churchland, P., Feng, G.,Homanics, G. E., Lee, K. F., Leopold, d. A., Miller, C. t., Mitchell, J. F., Mitalipov, s.,Moutri, A. R., Movshon, J. A., okano, H., Reynolds, J. H., Ringach, d., sejnowski,t. J., silva, A. C., strick, P. L., Wu,

J. and Zhang, F., Brains, genes, and primates.Neuron 86: 617–31 (2015).

157. Gray, J., Walking wounded: our often barbaric struggle to cure mental illness, New Statesman, <http://www.newstatesman.com/culture/books/2015/04/walkingwounded-our-often-barbaric-struggle-cure-mental-illness> (2015).

158. Gray, J., Walking wounded: our often barbaric struggle to cure mental illness, New Statesman, <http://www.newstatesman.com/culture/books/2015/04/walkingwounded-our-often-barbaric-struggle-cure-mental-illness> (2015).

159. Boly, M., seth, A. K., Wilke, M., Ingmundson, P., Baars, B., Laureys, s., Edelman, d. B.and tsuchiya, n., Consciousness in humans and non-human animals: recent advances and future directions. Frontiers in Psychology 4: 625 (2013).

160. Graham, s. A. and Fisher, s. E., Understanding language from a genomic perspective. Annual Review of Genetics 49: 131–60 (2015).

161. French, C. A. and Fisher, s. E., What can mice tell us about Foxp2 function? Current Opinion in Neurobiology 28: 72–9 (2014).

162. Yang, C., ontogeny and phylogeny of language. Proceedings National AcademySciences USA 110: 6324–7 (2013).

163. Yang, C., ontogeny and phylogeny of language. Proceedings National AcademySciences USA 110: 6324–7 (2013).

164. Yang, C., ontogeny and phylogeny of language. Proceedings National AcademySciences USA 110: 6324–7 (2013).

165. Yang, C., ontogeny and phylogeny of language. Proceedings National AcademySciences USA 110: 6324–7 (2013).

166. Konopka, G. and Roberts, t. F., Animal models of speech and vocal communication deficits associated with psychiatric disorders.Biological Psychiatry 79: 53–61 (2016).

167. Malynn, d., Film review: Rise of the Planet of the Apes, Bio News, <http://www.bionews.org.uk/page_104605.asp> (2011).

168. Ekshtut, s., tuber or not tuber, Russian Life, <http://

www.russianlife.com/pdf/potatoes.pdf> (2000).

169. Ekshtut, s., tuber or not tuber, Russian Life, <http://www.russianlife.com/pdf/potatoes.pdf> (2000).

170. Ekshtut, s., tuber or not tuber, Russian Life, <http://www.russianlife.com/pdf/potatoes.pdf> (2000).

171. Houllier, F., Biotechnology: bring more rigour to GM research. Nature 491: 327(2012).

172. Ayers, C., Extinctathon: would you like to play? Play-Extinctathon, <play-extinctathon.tumblr.com/> (2015).

173. Ayers, C., Extinctathon: would you like to play? Play-Extinctathon, <play-extinctathon.tumblr.com/> (2015).

174. Ayers, C., Extinctathon: would you like to play? Play-Extinctathon, <play-extinctathon.tumblr.com/> (2015).

175. Owen, C., Animal welfare, Issues Today, <http://www.independence.co.uk/pdfs/26_animalwelfare_ch1.pdf> (2009).

176. Boseley, s. and davidson, H., Global obesity rise puts Un goals on diet-related diseases ‘beyond reach’, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2015/oct/09/obesitys-global-spread-un-goals-diet-related-diseases-fail> (2015).

177. Reardon, s., dramatic rise seen in antibiotic use, Nature News, <http://www.nature.com/news/dramatic-rise-seen-in-antibiotic-use-1.18383> (2015).

178. Local and regional food systems, GRACE Communications Foundation, <http://www.sustainabletable.org/254/local-regional-food-systems> (2015).

179. Cernansky, R., the rise of Africa’s super vegetables, Nature News, <http://www.nature.com/news/the-rise-of-africa-s-super-vegetables-1.17712> (2015).

180. Cernansky, R., the rise of Africa’s super vegetables, Nature News, <http://www.nature.com/news/the-rise-of-africa-s-super-vegetables-1.17712> (2015).

181. Cernansky, R., the rise of Africa's super vegetables, Nature News, <http://www.nature.com/news/the-rise-of-africa-s-super-vegetables-1.17712> (2015).

182. McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets,The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

183. McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets,The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

184. McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets,The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

185. Cyranoski, d., Gene-edited 'micropigs' to be sold as pets at Chinese institute,Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-edited-micropigs-to-be-soldas-pets-at-chinese-institute-1.18448> (2015).

186. McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets,The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

187. McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets,The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

188. McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets,The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

189. Cyranoski, d., Gene-edited 'micropigs' to be sold as pets at Chinese institute,Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-edited-micropigs-to-be-soldas-pets-at-chinese-institute-1.18448> (2015).

190. Cyranoski, d., Gene-edited ‘micropigs’ to be sold as pets at Chinese institute,Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-edited-micropigs-to-be-soldas-pets-at-chinese-institute-1.18448> (2015).

191. Phillips, R., Couple loves cloned best friend, CNN, <http://edition.cnn.com/2009/LIVInG/02/06/cloned.puppy/index.html?iref=topnews> (2009).

192. Baer, d., this Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that’s just the start,Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woosuk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

193. Baer, d., this Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that’s just the start,Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woosuk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

194. Derbyshire, d., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer,<http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

195. Derbyshire, d., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer,<http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

196. Derbyshire, d., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer,<http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

197. Derbyshire, d., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer,<http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

198. Derbyshire, d., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer,<http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

199. Bland, A. A leap into the unknown: cloned eventing horse tamarillo is groomed for success, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/a-leapinto-the-unknown-cloned-eventing-horse-tamarillo-is-groomed-for-success8827747.html> (2013).

200. Bland, A. A leap into the unknown: cloned eventing horse tamarillo

is groomed for success, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/a-leapinto-the-unknown-cloned-eventing-horse-tamarillo-is-groomed-for-success8827747.html> (2013).

201. Green, R., Red Rum, BBC Liverpool, <http://www.bbc.co.uk/liverpool/localhistory/journey/stars/red_rum/profile.shtml> (2014)

202. Baer, d., this Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start,Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woosuk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

203. Baer, d., this Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start,Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woosuk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

204. Baer, d., this Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start,Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woosuk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

205. Roman, J., Woolly mammoth remains discovered in siberia set to be cloned, Tech Times, <http://www.techtimes.com/articles/94121/20151012/woolly-mammothremains-discovered-in-siberia-set-to-be-cloned.htm> (2015).

206. Wu, B., Bringing extinct animals back to life no longer just part of the movies,Science Times, <http://www.sciencetimes.com/articles/4932/20150327/bringingextinct-animals-back-life-longer-part-movies.htm> (2015).

207. Wu, B., Bringing extinct animals back to life no longer just part of the movies,Science Times, <http://www.sciencetimes.com/articles/4932/20150327/bringingextinct-animals-back-life-longer-part-movies.htm> (2015).

208. Church, G., George Church: de-extinction is a good idea, Scientific America, <http://www.scientificamerican.com/article/george-church-de-extinction-is-a-goodidea/> (2013).

209. Wu, B., Bringing extinct animals back to life no longer just part of the movies,Science Times, <http://www.sciencetimes.com/articles/4932/20150327/bringingextinct-animals-back-life-longer-part-

movies.htm> (2015).

210. Hotz, R. L., Bone yields dinosaur dnA, scientists believe: paleontology: experts call it a historic first. But skeptics say it might be from bacterial decay instead,Los Angeles Times, <http://articles.latimes.com/1994-11-18/news/mn-64303_1_ancientdna-sequence> (1994).

211. Switek, B., scrappy fossils yield possible dinosaur blood cells, National Geographic,<http://phenomena.nationalgeographic.com/2015/06/16/scrappy-fossils-yieldpossible-dinosaur-blood-cells/> (2015).

212. Hotz, R. L., Bone yields dinosaur dnA, scientists believe: paleontology: experts call it a historic first. But skeptics say it might be from bacterial decay instead,Los Angeles Times, <http://articles.latimes.com/1994-11-18/news/mn-64303_1_ancientdna-sequence> (1994).

213. Switek, B., scrappy fossils yield possible dinosaur blood cells, National Geographic,<http://phenomena.nationalgeographic.com/2015/06/16/scrappy-fossils-yieldpossible-dinosaur-blood-cells/> (2015).

214. Castro, J., Archaeopteryx: the transitional fossil, Live Science, <http://www.livescience.com/24745-archaeopteryx.html> (2015).

215. Harris-Lovett, s., 'Jurassic World' paleontologist wants to turn a chicken into a dinosaur, Los Angeles Times, <http://www.latimes.com/science/sciencenow/lasci-sn-horner-dinosaurs-20150612-story.html> (2015).

216. Harris-Lovett, s., 'Jurassic World' paleontologist wants to turn a chicken into a dinosaur, Los Angeles Times, <http://www.latimes.com/science/sciencenow/lasci-sn-horner-dinosaurs-20150612-story.html> (2015).

217. Harris-Lovett, s., 'Jurassic World' paleontologist wants to turn a chicken into a dinosaur, Los Angeles Times, <http://www.latimes.com/science/sciencenow/lasci-sn-horner-dinosaurs-20150612-story.html> (2015).

218. Hogenboom, M., Chicken grows face of a dinosaur, BBC Earth, <http://www.bbc.co.uk/earth/story/20150512-bird-grows-face-of-dinosaur> (2015).

219. Hogenboom, M., Chicken grows face of a dinosaur, BBC Earth, <http://www.bbc.co.uk/earth/story/20150512-bird-grows-face-of-dinosaur> (2015).

220. Hogenboom, M., Chicken grows face of a dinosaur, BBC Earth, <http://www.bbc.co.uk/earth/story/20150512-bird-grows-face-of-dinosaur> (2015).

221. Hogenboom, M., Chicken grows face of a dinosaur, BBC Earth, <http://www.bbc.co.uk/earth/story/20150512-bird-grows-face-of-dinosaur> (2015).

222. Geggel, L., When will we see an actual dino-chicken? Discovery News, <http://news.discovery.com/animals/dinosaurs/when-will-we-see-a-dino-chicken-15052.htm> (2015).

223. Geggel, L., When will we see an actual dino-chicken? Discovery News, <http://news.discovery.com/animals/dinosaurs/when-will-we-see-a-dino-chicken-15052.htm> (2015).

224. Lachniel, M., An analysis of Blade Runner, Blade Runner Insight, <http://www.brinsight.com/an-analysis-of-blade-runner> (1998).



结语
展望未来

这本书已经接近尾声。让我们回到21世纪初的社会，评估一下本书中讨论的生物技术与这个社会的关系。在本书开始时我曾说，新遗传科技的开发是人类两个独有特征的一部分：我们制造和使用工具的能力，以及让我们能够计划如何使用这些工具的自我意识。正是这两个属性让我们人类能够以如此卓越的方式操控身边的世界——无论是有生命的还是无生命的。作为结果，我们的物种个体数量扩张到70亿，而且在不到5万年间，从穴居生活发展到把人类送上太空，把机器人送到火星上探索其表面。

但是，尽管我们取得了这些惊人的成就，我们对于自己的命运和我们社会的可持续性有多大的掌控力呢？比如，人类现在面临着很多重大的挑战，我们能否承受这些挑战还未可知。毫无疑问，我们时代的最大的问题是全球变暖。现在，不相信全球变暖的科学家是很难找到的，人类活动导致了以二氧化碳为首的温室气体排放量升高，从而使地球迅速变暖，这一点几乎已经成为科学界的共识。现在有大量的研究指出，全球变暖在未来会产生严峻的后果。美国航空航天局的冰川学家，加利福尼亚大学尔湾分校的埃里克·里尼奥（Eric Rignot）最近总结说："南极西部冰盖的一片很大的区域进入了不可逆的后移状态……冰盖后移的主要影响将会是全世界海平面的上升。"注 如果西部和东部的冰盖都全部融化——它们加在一起的面积等于美国和墨西哥加在一起，全球的海平面会上升60米，这是一个令人震惊的数字。注

我们目前仍不清楚这个过程会发生得多快。即使是一些科学家所预测的截至21世纪末海面将升高7米，也会淹没伦敦、纽约和其他很多大城市。注 而另外一位美国航空航天局的科学家，曾被称为"气候变化之父"的哥伦比亚大学的詹姆斯·汉森（James Hansen）做出的长期预测更令人担忧。注 他认为，全球变暖一旦达到了某一点，就会进入一个"失控"的阶段，最终

地球的气候会变得像金星一样。而金星的表面温度是482℃，这不仅意味着地球上人类文明的终结，可能也是所有生命形式的终结。然而，在我们到达那一点之前的很长时间里，地球上的人和我们赖以为食的动植物，都要面临全球气温和海平面升高所产生的影响。然而，在全球变暖所带来的威胁如此严峻的情况下，各国领导人接连不断的会议也没能减缓二氧化碳排放量的上升，更不用说逆转这一趋势了。所以，汉森对于2015年12月在巴黎召开的气候会议的评语是“一场骗局”，“只有许诺，没有行动”。

基因组编辑技术可能会给人类提供一种改造农作物和牲畜的方法，让它们能够应对越来越严峻的气候，它也可以被用来创造对全球甲烷排放量贡献更少的牲畜。甲烷是一种很强的温室气体，它吸收太阳热量的效率是二氧化碳的25倍。而在美国，甲烷排放总量中竟有26%是来自牛等反刍动物的打嗝或放屁，它们消化过程中会产生甲烷气体这种副产物。然而，每头动物产生的甲烷量差异很大，而新欧盟所资助的一个叫作“反刍组学”的项目正计划使用包括基因组编辑技术在内的前沿科技，来尝试培育一种能产生更少甲烷的奶牛品种。这样的品种可能会对农民很有吸引力，因为释放更少甲烷的牛很可能会有更高的产量。意大利皮亚琴察市的圣心天主教大学农业系的主任，项目的合伙人之一洛伦佐·莫雷利（Lorenzo Morelli）说：“在甲烷中丢掉的能量，本来是可以用于产奶的。如果我们可以找到正确的遗传组合，我们就能产生污染较低、产量较高，能给农民带来更多利润的牛。”

同时，面对微生物正在快速获得对于现有抗生素耐受性的现状，基因组编辑技术可以给我们提供一些办法，帮助我们在这场与微生物的竞赛中保持领先地位。如果说我们的社会能够产生像基因组编辑技术、光遗传学、由干细胞衍生出类器官这些神奇的新科技，但对于最终可能会威胁全人类生存的全球变暖现象，却缺乏阻止它的政治愿望，似乎要让人大跌眼镜。因此，我们应该来问一些刨根问底的问题，而这些问题也越来越多地在一些非常有意思的地方被提出来。

微软的创始人之一，全球首富比尔·盖茨最近许诺捐出20亿美元的资金用于对抗气候变暖，并鼓励其他富人也这样做。这可能并不是什么出人意料的事情，因为盖茨一直都热心于慈善事业，特别是资助开发能够帮助发展中国家人民的新技术，因为他们在全球变暖的影响中是首当其冲的一群人。令人惊讶的是，盖茨反驳了自由市场的倡导者所常说的“延缓气候变化的唯一方法是把这个问题留给私人企业去解决”的说法。

盖茨说，这种策略的问题是“它无利可图，即使你有一种与现有能源成本相等，但不排放二氧化碳的新能源，但因为这些现有能源已经是久经考验，已经在以一种难以置信的规模进行经营，也解决了所有监管问题，新能源与之相比还是有很大的不确定性”。[注]相反，他认为，全球变暖只能被一种“推和拉”的策略所阻碍——推力是由“大量的碳税”所提供，而拉力则是通过大幅提高政府在科技中的投资，把能量的来源从现有的化石燃料转换为可再生能源。[注]不过，这也提出了类似的政府干预手段能否在其他领域起到作用的问题。

比如，为什么像开发新抗生素这种根本性的工作只被留给大型制药公司来完成，尤其是这些公司传统上并没有很关注这个在医药领域中不太赚钱的方向？经济学家吉姆·奥尼尔（Jim O’ Neill）提出的一个解决方案是，让大型制药公司向一个总额为20亿美元的全球“创新基金”中投资，并让这项基金来资助关于抗生素的“蓝天”[注]研究，而大多数的资金都会流向高校和小型生物技术公司。[注]他说：“我们需要开始研发新的药物，要确保世界上的人有治疗感染的药物，并且让我们所熟悉的现代医学和手术方法能继续进行下去。”[注]对于那些认为这种贡献花费太高的人，奥尼尔指出，截至2050年，有抗生素耐受性的细菌每年在全世界可能会杀死1 000万人，导致100万亿美元的经济损失。然而，如果不能说服制药公司参与这个奥尼尔称为“开明的利己主义”[注]的计划，我们可能需要向这些公司收取更高的税款，用于支持这笔资金。[注]

与此同时，我们似乎也应该问一问，为什么农业公司能被允许以如此大的规模在农业中使用抗生素，甚至都威胁到了人类的健康？这种使用是否需要受到更严格的限制？加利福尼亚州州长杰里·布朗（Jerry Brown）最近在这个方向上迈出了重要的一步，他签署了一部美国国内最严格的管制牲畜抗生素使用的法律：禁止给牲畜使用用于人类医疗和仅用于促进生长的抗生素。布朗说：“科学研究很明确地表明，抗生素在牲畜中的过度使用导致抗生素耐药性的传播，破坏了几十年来取得的能够救人性命的医学进步。”[注]不过，在对新法律表示欢迎的同时，美国食品安全中心主任丽贝卡·斯佩克特（Rebecca Spector）还想要更进一步地“限制其他种类的抗生素和药物在动物养殖中的使用，还有……更高的卫生要求，给动物更多的活动空间，让它们能够表现出自然的行为”。这些对于“为人类保留这些药物的使用空间并鼓励生产商提高动物的生活条件，从而降低使用药物的必要性都很关键”。[注]

基因组编辑技术显然为我们创造能够适应，甚至能够帮助抵消气候变化的

动植物提供了很多种可能性。把抗病性状设计到农作物和牲畜中，则能够帮助降低农业中杀菌剂和抗生素的使用。然而，我们已经看到一些对于这项科技的应用，有的会被人认为过于轻率，比如切开不会变色的苹果，有的会被人认为很邪恶，比如不育的植物或者永远不会性成熟的动物，这样会进一步让对生产的控制力落到巨型公司的手中。在第七章，我们看到基因驱动是怎样一种可以用来解决疟疾等由蚊子传播的疾病的技术，但它还有其他的潜在用途。哈佛大学的一组生物学家最近在《eLIFE》期刊上发表文章说，基因驱动可以“通过逆转害虫和杂草中的杀虫剂和除草剂的抗性来支持农业，并且控制有害的入侵物种”。注虽然它可能有很多益处，但这样玩弄大自然的生态系统可能也会产生很多负面的结果。因此，一个合理的问题是，对于这项新技术在农业中的发展方向，我们是否需要一场更广泛的、在充分知情状况下的公开辩论。有些人可能对于转基因技术在这个领域的应用仍抱有敌意；有些人可能能看到它对于促进人类利益的潜力，但想要看到一些证据，表明基因组编辑技术的使用真的会对喂养世界人口做出显著贡献，而不是只会让巨型跨国企业的银行存款不断上涨。与此同时，我们当然需要一场关于食品质量的恰当的辩论，包括政府是否应该在限制垃圾食品的传播中更有作为，并且给更健康的食品推广提供补贴。如果我们真正需要的是社会中的举措的话，只关注健康问题的“技术上的解决方案”是有风险的。

最后，在修改人类细胞或者为人类健康与疾病建立动物模型的方面，新的生物科技能被允许走多远，也是一个问题。我们在本书中考虑过一种令人兴奋的可能性，就是这些技术可能会带来对于心理疾病的更好的治疗方案。目前，治疗心理疾病可用的药物还远远不合我们的心意。事实上，伦敦帝国理工学院神经科技中心主任西蒙·舒尔茨（Simon Schulz），认为我们现在的策略有根本性的问题，“因为找到既能够打击目标病症，又不影响其他功能的新化合物的难度正呈指数级上升”。注相反，舒尔茨提到了像光遗传学这样的技术，它也许可以在基因组编辑过脑细胞之后在人身上应用。“这个方法不需要与光一起使用，”他说，“我们可以给神经元一种类似的对药物的敏感性，让它能被药物激活。我可以预见到它在未来会成为一种非常强大的方法。”注事实上，这种策略可能会在医学中有巨大的潜力，但也有同样大的被滥用的潜力。“某一天我们会有一种把侵入性的植入物放到人脑中、赋予他们新的感觉的技术，”舒尔茨说，“我能想象到军队会想要做这件事。我们可能会认为他们做的某些事是不道德的，但在另一方面，如果有一名需要使用这种植入物的四肢瘫痪的患者，我们就有了一个在伦理上很有说服力的例子，因为我们想让他们能够控制自己的身体，从而独立地生活。为什么有人会想要阻止别人获得正常的身体功能呢？为什么？”注

现在，我们已经谈到了对人脑细胞进行遗传改造的前景，如果没有很多人想要在此时或者比这早得多的时候喊停的话，我倒是会非常惊讶。但是，舒尔茨提出了一个合理的论点，他请我们考虑，我们对于什么东西是“可接受的”这个观念，在几十年后和今天是否会有不同。他说：“看一看‘隐私’这个概念吧。想一想我们的曾祖父母会怎样应对我们现在在网上自我暴露的程度，他们可能永远都不会考虑这样做。现在，人们认为可接受的东西，和2035年可接受的东西，可能完全不同。我们是为现在的伦理观念开发技术，还是为2035年的呢？”[注]不过，在任何民主的社会中，如果人们的观点要发生变化，它一定需要建立在最大程度的公开讨论之上。虽然基因组编辑技术或干细胞技术为医疗领域所提供的前景非常激动人心，但我们还需要多想一想用这种彻底不同的疗法治疗人类患者可能产生的安全问题和伦理问题，还有用这些新技术建立疾病模型的过程中的动物福利问题。

对于基因组编辑技术是否应该被用来修改人类生殖细胞的问题，人们有很多不同的观点，我们在本书中已经多次讲到。有些人表示强烈反对，而有些人争论道，在一些情况下，它可以成为一种治疗疾病的合理方法。我们也已经看到，一些人甚至认为，如果安全性能够得到证明，那么用基因组编辑人类生殖细胞的方法来“增强”人类物种也是很合理的。此时此刻，我们还很难找到任何会提出用这种方式来使基因组编辑技术产生实用价值的人，但谁又知道5~10年之后的情形会如何呢，说不定基因组编辑技术的防故障能力越来越强，我们解读基因组的能力也越发精进。同时，对于与我们亲缘关系最近的灵长类的遗传修饰，会不会使“人”的定义开始模糊呢？我们能提出的社会学问题与科学问题一样多，而正因为它们是与我们每个人都息息相关的问题，我们应该在一场深远的、建立在对科学原理充分知情的公众辩论中讨论它们。希望这本书能够成为一个有帮助的起点。

---

1. “蓝天”，引申义为“仍不实际的，非营利的”。——译者注

2. 开明的利己主义，是一个伦理学术语，意思是一个人为促进他人的利益做事，最终自己也能从中获利。——译者注

3. Goldenberg, s., Western Antarctic ice sheet collapse has already begun, scientists warn, ＜The Guardian, http://www.theguardian.com/environment/2014/may/12/western-antarctic-ice-sheet-collapse-has-already-begun-scientists-warn＞ (2014).

4. Quick facts on ice sheets, National Snow and Ice Data Center, ＜https://nsidc.org/cryosphere/quickfacts/icesheets.html＞ (2015).

5. Kemper, A. and Martin, R., new York, London and Mumbai: major cities face risk from sea-level rises, The Guardian, <http://www.theguardian.com/sustainablebusiness/blog/major-cities-sea-level-rises> (2013).

6. Mortimer, C., CoP21: James Hansen, the father of climate change awareness, claims Paris agreement is a 'fraud', The Independent, <http://www.independent.co.uk/environment/cop21-father-of-climate-change-awareness-james-hansendenounces-paris-agreement-as-a-fraud-a6771171.html> (2015).

7. Kunzig, R., Will Earth's ocean boil away? National Geographic, <http://news.national geographic.com/news/2013/13/130729-runaway-greenhouse-global-warmingvenus-ocean-climate-science/> (2015).

8. McGrath, M., Global warming increases 'food shocks' threat, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-33910552> (2015).

9. Carrington, d., World's climate about to enter 'uncharted territory' as it passes 1C of warming, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/2015/nov/09/worlds-climate-about-to-enter-uncharted-territory-as-it-passes-1c-of-warming>(2015).

10. Mortimer, C., CoP21: James Hansen, the father of climate change awareness, claims Paris agreement is a 'fraud', The Independent, <http://www.independent.co.uk/environment/cop21-father-of-climate-change-awareness-james-hansendenounces-paris-agreement-as-a-fraud-a6771171.html> (2015).

11. Beil, L., Getting creative to cut methane from cows, Science News, <https://www.sciencenews.org/article/getting-creative-cut-methane-cows?mode=pick&context=166> (2015).

12. McGrath, M., Global warming increases 'food shocks' threat, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-33910552> (2015).

13. Youris.com, the case for low methane-emitting cattle, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140110131013.htm>

(2014).

14. Doré, L., Bill Gates says that capitalism cannot save us from climate change, The Independent, <http://i100.independent.co.uk/article/bill-gates-says-that-capitalismcannot-save-us-from-climate-change--b1xnpbL8o_x> (2015).

15. Vale, P., Bill Gates dismisses free market's ability to counter climate change because the private sector is 'inept', Huffington Po, <http://www.huffingtonpost.co.u 2015/11/02/bill-gates-climate-change-private-sector-inept_n_8452166.html> (2015).

16. Vale, P., Bill Gates dismisses free market's ability to counter climate change because the private sector is 'inept', Huffington Po, <http://www.huffingtonpost.co.u 2015/11/02/bill-gates-climate-change-private-sector-inept_n_8452166.html> (2015).

17. Walsh, F., Call for $2bn global antibiotic research fund, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-32701896> (2015).

18. Walsh, F., Call for $2bn global antibiotic research fund, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-32701896> (2015).

19. Walsh, F., Call for $2bn global antibiotic research fund, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-32701896> (2015).

20. Amelinckx, A., California passes the country's strongest regulations for antibiotic use in livestock, Modern Farmer, <http://modernfarmer.com/2015/10/californiaantibiotic-livestock-regulations/> (2015).

21. Amelinckx, A., California passes the country's strongest regulations for antibiotic use in livestock, Modern Farmer, <http://modernfarmer.com/2015/10/californiaantibiotic-livestock-regulations/> (2015).

22. Wade, n., Gene drives offer new hope against diseases and crop pests,New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/12/22/science/gene-drives-offer-new-hope against-diseases-and-crop-pests.html> (2015).

23. McMullan, t., Hacking the brain: how technology is curing mental

illness, Alphr, <http://www.alphr.com/science/1000875/hacking-the-brain-how-technology-iscuring-mental-illness> (2015).

24. McMullan, t., Hacking the brain: how technology is curing mental illness, Alphr, <http://www.alphr.com/science/1000875/hacking-the-brain-how-technology-iscuring-mental-illness> (2015).

25. McMullan, t., Hacking the brain: how technology is curing mental illness, Alphr, <http://www.alphr.com/science/1000875/hacking-the-brain-how-technology-iscuring-mental-illness> (2015).

26. McMullan, t., Hacking the brain: how technology is curing mental illness, Alphr, <http://www.alphr.com/science/1000875/hacking-the-brain-how-technology-iscuring-mental-illness> (2015).



词汇表

CRISPR/CAS9 使用CRISPR（Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats，成簇的规律间隔的短回文重复序列）和CAS9酶的基因组编辑技术。

酶 具有催化作用的生物分子。大多数酶是蛋白质，但某些RNA也有催化活性。

胚胎干细胞（**ES**细胞） 从早期胚胎分离出的，具有产生动物体内任意细胞类型的潜能的多能干细胞。

嗜极生物 能够在热泉、冰冻荒原、受化学污染的泉水、高压等极端环境下生长良好的微生物。

基因组编辑技术 遗传工程的一种，用人工改造的核酸酶作为“分子剪刀”，在活细胞的基因组中插入、替换或移除DNA的技术。

基因表达 把编码在基因中的信息转化为可观察到的表型（最常见的是产生蛋白质）的全过程。

全基因组关联分析 通过研究不同个体中很多常见的遗传变异，来检查某个变异是否与某个特征有关的方法。

诱导性多能干细胞（**iPS**细胞） 由于基因表达的模式被修改而能产生动物体内任意细胞类型的正常细胞。

敲除和敲入突变体 某个基因完全丧失了功能的突变体（敲除突变体）或带有点突变、荧光标记等微小改变的突变体（敲入突变体）。

突变 染色体的DNA序列中的永久的、可遗传的改变，通常位于单个基因中，一般会导致基因产物正常功能的改变或缺失。

光遗传学 用光操控活体组织中细胞（一般是神经元）的技术，所操控的细胞经过遗传修饰，表达对光敏感的孔蛋白。

类器官 使用能在三维基质中产生不同细胞类型的iPS细胞或胚胎干细胞，在培养皿中长成的类似器官的三维结构。

启动子 决定RNA聚合酶的转录起始位点的DNA序列。

限制酶 细菌中天然的蛋白质，能够在特定的DNA序列处或序列附近切割DNA，可以用作分子生物学中制造基因构件的工具。

RNA干扰 由双链RNA与目标信使RNA的相互作用所介导的基因沉默现象。

TALEN 类转录激活因子效应物核酸酶（Transcription Activator Like Effector Nuclease），是把DNA结合蛋白TALE与DNA切割蛋白拼接所产生的人工限制酶。

转录 RNA聚合酶以DNA分子的一条链作为模板，合成与之互补的RNA的过程。

转录因子 泛指真核细胞中除了RNA聚合酶以外，任何启动或调节转录过程所需的蛋白质。

翻译 由核糖体介导的蛋白质合成过程，该蛋白质的氨基酸序列由mRNA的核苷酸序列决定。

异种**DNA**（**XNA**） 在天然DNA分子的基础上，加入了特殊字母（碱基）或改用了不同化学骨架的人工DNA分子。

ZFN 由锌指蛋白的DNA结合域与DNA切割蛋白所拼接而成的人工限制酶。